

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年2月27日 (27.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/015798 A1(51) 国際特許分類: A61K 31/706, 45/00,  
A61P 31/12, C07H 19/04, C12N 9/99

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/08250

(22) 国際出願日: 2002年8月13日 (13.08.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-245896 2001年8月14日 (14.08.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富山化学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒160-0023 東京都新宿区西新宿三丁目2番5号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 古田 要介

(FURUTA, Yousuke) [JP/JP]; 〒939-8045 富山県富山市本郷町255番地18 Toyama (JP). 江川 裕之 (EGAWA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒930-2205 富山県富山市金山新東612番地 Toyama (JP). 高橋 和美 (TAKAHASHI, Kazumi) [JP/JP]; 〒930-0237 富山県中新川郡立山町柿の木沢21-15 Toyama (JP). 筒井 康裕 (TSUTSUI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒930-0817 富山県富山市下奥井1-6-27 Toyama (JP). 上原 さゆり (UEHARA, Sayuri) [JP/JP]; 〒939-8081 富山県富山市堀川小泉町748-1 Toyama (JP). 村上 誠 (MURAKAMI, Makoto) [JP/JP]; 〒930-0817 富山県富山市下奥井1-6-27 Toyama (JP).

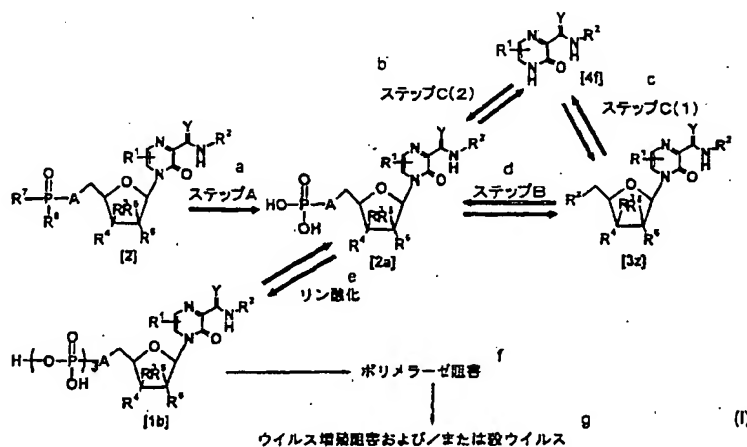
(74) 代理人: 浅村 皓; 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号新大手町ビル331 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL VIRUS PROLIFERATION INHIBITION/VIRUCIDAL METHOD AND NOVEL PYRADINE NUCLEOTIDE/PYRADINE NUCLEOSIDE ANALOGUE

(54) 発明の名称: 新規なウイルス増殖阻害・殺ウイルス方法および新規なピラジンヌクレオチド・ピラジンヌクレオシド類似体



a...STEP A e...PHOSPHORYLATION  
b...STEP C(2) f...POLYMERASE INHIBITION  
c...STEP C(1) g...INHIBITION OF VIRUS PROLIFERATION AND/OR KILLING OF VIRUS  
d...STEP B

(57) Abstract: (I) In the formulae, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, and A have the same meanings as in the description. A method in which pyradine nucleotide and pyradine nucleoside analogues [2] and [3z] undergo in vivo conversion and are further decomposed and phosphorylated to become a pyradine nucleotide analogue [1b],

[続葉有]

WO 03/015798 A1

20717  
#56



TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

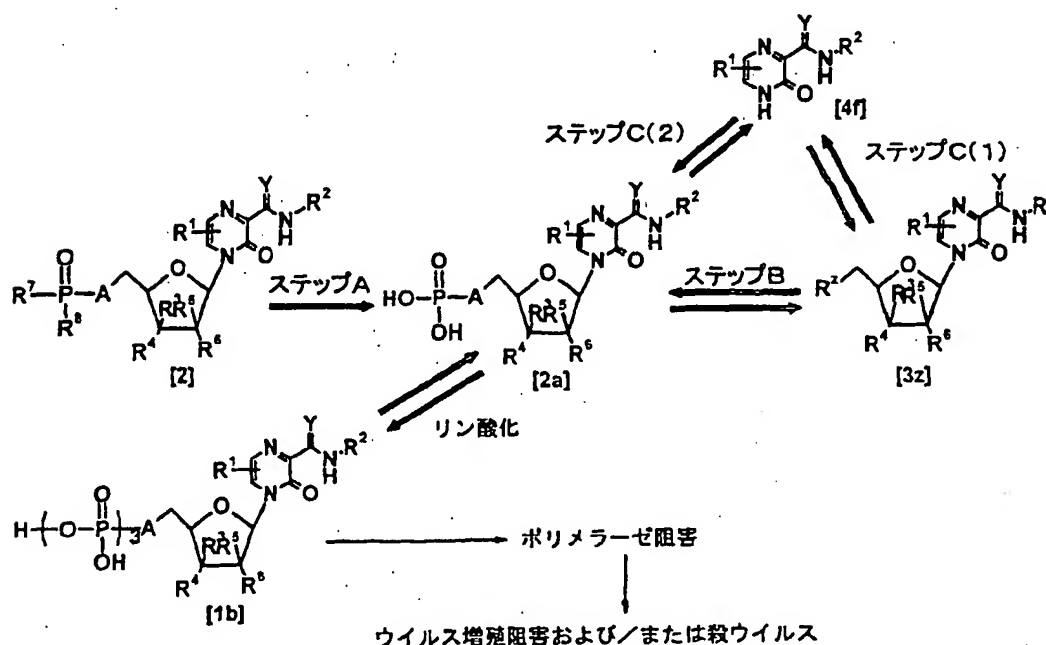
添付公開書類:

- 国際調査報告
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

which has virus proliferation inhibitory activity and/or virucidal activity. The method is useful as a remedy for viral infectious diseases. Also provided is a pyridinecarboxamide analogue or a salt thereof which are useful as a preventive/remedy for viral infectious diseases.

(57) 要約:



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ およびAは、明細書記載と同様の意味を示す。」

本発明は、ピラジヌクレオチドおよびピラジヌクレオチド類似体 [2] および [3z] が生体内変換を受け、分解さらにリン酸化され、ピラジヌクレオチド類似体 [1b] となってウイルス増殖阻害作用および/または殺ウイルス作用を発揮させる方法であり、ウイルス感染症の治療法として有用である。また、本発明のピラジヌカルボキサミド類似体またはその塩はウイルス感染症の予防・治療薬として有用である。

## 明 細 書

新規なウイルス増殖阻害・殺ウイルス方法および新規なピラジンヌクレオチド・  
ピラジンヌクレオシド類似体

5

## 技術分野

本発明は、キナーゼで生成させたピラジンヌクレオチド・ピラジンヌクレオシ  
ド類似体またはその塩を利用することを特徴とするウイルス増殖阻害および／ま  
たは殺ウイルス方法、新規なピラジンヌクレオチド・ピラジンヌクレオシド類似  
10 体またはその塩並びにそれらを利用するウイルス感染症の治療方法に関する。

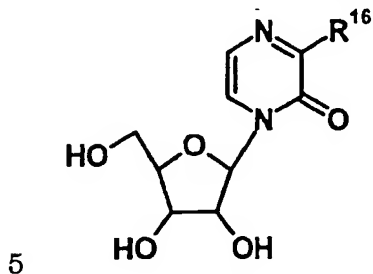
## 背景技術

感染性のウイルス疾患（インフルエンザ感染症、ヘルペスウイルス系感染症、  
エイズ（AIDS）、ウイルス性肝炎、ウイルス性出血熱など）は医学上重要な問題  
として認識されており、ワクチンなどによる予防から、薬剤を用いる治療法まで  
15 幅広く検討されている。薬剤を用いるウイルス感染症の治療に使用される薬剤と  
して、これまでにプリン塩基およびピリミジン塩基を有する核酸並びにそれらの  
誘導体が数多く開発されている。それらの作用機序は、細胞内でトリリン酸化され  
ウイルスポリメラーゼを阻害するものであり、アジドチミジンやアシクロビルが  
例として挙げられる〔プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ  
20 ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステート・オブ・アメリカ  
（Proc. Natl. Acad. Sci. USA）、第83巻、第8333-8337頁（1986年）；同第74巻、  
第5716-5720頁（1977年）〕

また、核酸の塩基相当部位を非天然型の化学構造に変換して、抗ウイルス作用  
を有する化合物は、それらが細胞内で変換されたモノリン酸体が活性本体であり、  
25 細胞内のイノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼ（IMPDH）を阻害して効  
果を示すことが報告されている。例としては、リバビリンやエイカー（EICAR）  
などが挙げられる〔プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・  
サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステート・オブ・アメリカ  
（Proc. Natl. Acad. Sci. USA）、第70巻、第1174-1178頁（1973年）；ザ・ジャ

ーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、第268巻、第24591-24598頁 (1993年) ]。

また、塩基としてピラジン環を有するヌクレオシドおよびヌクレオチド類似体は、例えば、次の一般式



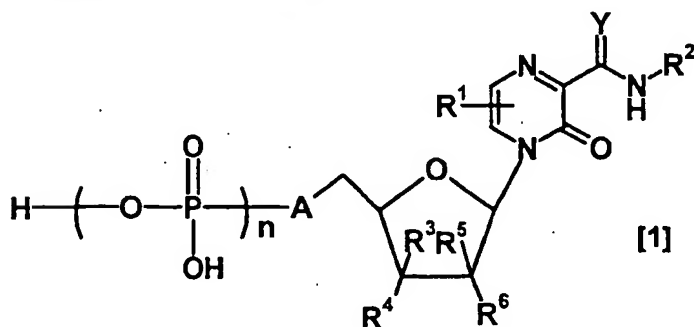
「式中、 $R^{16}$ は、水素原子、メチル基およびデシル基を示す。」が知られている。しかし、この化合物は、抗ウイルス活性 [抗ビスナウイルス (Visna virus) 活性] を示さない [ヌクレオシズ・アンド・ヌクレオチズ (Nucleosides & Nucleotides)、第15巻、第11・12号、第1849-1861頁 (1996年) ]。

- 10 一方、カルバモイル基で置換されたピラジン環を有するヌクレオシドおよびヌクレオチド類似体は、知られていない。

#### 発明の開示

- 本発明は、核酸の塩基相当部位に非天然型の化学構造を有する毒性が低く、安全性の高い抗ウイルス剤およびこれを用いる新たなウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法を提供することを目的とする。
- 15

本発明者らは、一般式 [1]



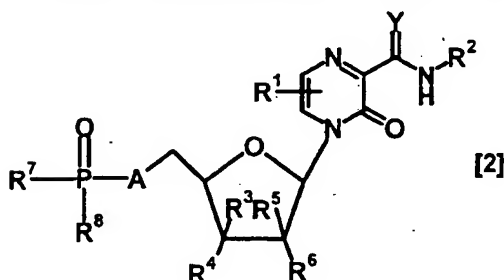
- 「式中、 $R^1$ は、水素原子もしくはピラジン環の置換基を； $R^2$ は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、
- 20



置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を；Aは、酸素原子またはメチレン基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を；nは、0～3の整数を示す」で表されるピラジンヌクレオチド・ピラジンヌクレオシド類似体またはその塩、特に、トリリン酸化されたピラジンヌクレオチド類似体またはその塩が、それ自体

5 またはそれらの生体内で変換を受けた物質として、ウイルスポリメラーゼ、とりわけ、RNAポリメラーゼを阻害し毒性が低く、安全性の高い優れたウイルス増殖阻害作用および／または殺ウイルス作用を発揮することを見出した。

さらに、本発明者らは、一般式〔2〕

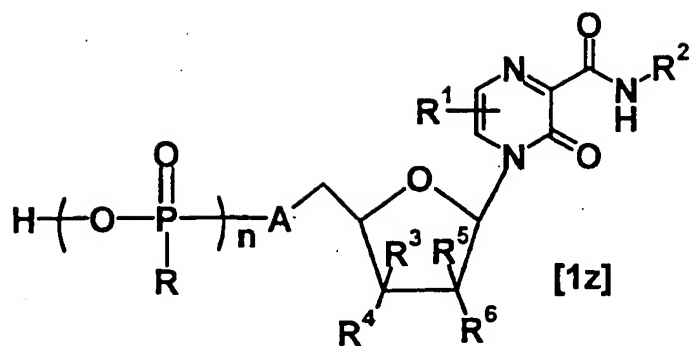


10 「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、AおよびYは、前記したと同様の意味を； $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して生理的条件下に分解されるリン酸もしくはホスホン酸中の保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を示す。」

で表されるピラジンヌクレオチド類似体またはその塩を、生体内あるいは細胞内

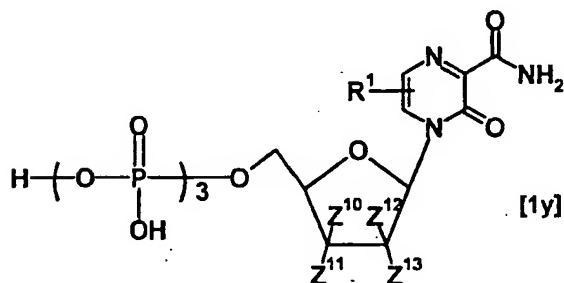
15 で加水分解もしくは分解させ、次いでヌクレオチドキナーゼなどのキナーゼにより一般式〔1〕のピラジンヌクレオチド・ピラジンヌクレオシド類似体またはその塩に誘導させることによって、ウイルスの増殖阻害作用および／または殺ウイルス作用を発揮させる新規な方法を見出した。

さらに、本発明者らは、一般式〔1z〕

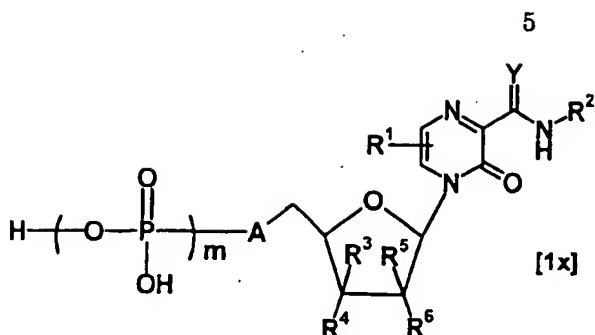


「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$ は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を； $R$ は、生理的条件下に分解される基で保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を； $A$ は、酸素原子またはメチレン基を； $n$ は、1～3の整数を示す。」で表されるピラジンヌクレオチド類似体またはその塩で表される化合物が、生理的条件下に変換を受け、一般式[1]と同様にしてウイルスのRNAポリメラーゼを阻害することでウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス作用を発揮する化合物であることを見出した。

上記の化合物は、いずれも生体内あるいは細胞内で一般式[1y]



「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $Z^{10}$ 、 $Z^{11}$ 、 $Z^{12}$ および $Z^{13}$ は、同一または異なって、水素原子またはヒドロキシル基を示す。」で表されるピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体に変換され、RNAポリメラーゼ阻害作用を発揮する。また、一般式[1x]

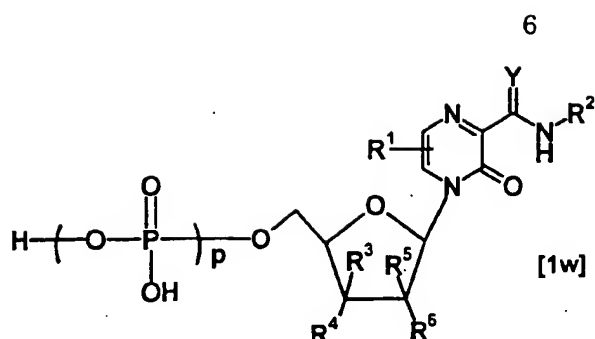


「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$ は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルボモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を；Aは、酸素原子またはメチレン基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を；mは、0～2の整数を示す。」で表される化合物は、生体内あるいは細胞内での一般式 [1 y] の化合物に変換されるRNAポリメラーゼ阻害前駆体である。

本発明のRNAポリメラーゼ阻害前駆体は、宿主由来RNAポリメラーゼに対してウイルス由来RNAポリメラーゼの阻害の選択性が極めて高く、好ましくは、200倍以上、より好ましくは、1000倍以上、より更に好ましくは、2000倍以上の選択性で阻害することができる。さらに、本発明のRNAポリメラーゼ阻害前駆体は、イノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼをほとんど阻害せず、生体内で変換を受けてトリリン酸体になった後、ウイルスのポリメラーゼを阻害する。

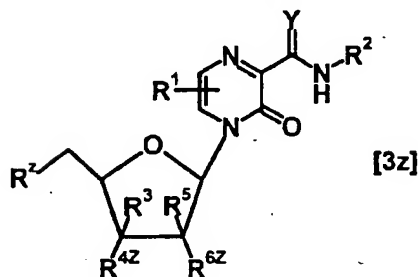
よって、イノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼの阻害が原因となる細胞毒性が極めて低く押さえられる一方、生体内での変換後のウイルスポリメラーゼ阻害作用は極めて強く、その選択性が高いことが特徴である。この高い選択性を利用することでより安全性の高い薬剤を得ることができる。

本発明のRNAポリメラーゼ阻害前駆体のRNAポリメラーゼとRNAポリメラーゼ阻害前駆体のイノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼに対する選択性は、極めて高く、一般式 [1 w]



- 「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$ は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を； $Y$ は、酸素原子またはイミノ基を； $p$ は、0または1を示す。」で表されるピラジヌクレオシドまたはピラジヌモノヌクレオチド類似体構造においては、生体内変換後のウイルス由来RNAポリメラーゼ阻害作用と前駆体における宿主細胞由来のイノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼ阻害作用の比は、好ましくは、900倍以上、より好ましくは、5000倍以上、より更に好ましくは、10000倍以上である。

本発明者らは、一般式 [3z]



- 「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ および $Y$ は、前記と同様の意味を； $R^Z$ は、生理的条件下に分解される保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を； $R^{4Z}$ および $R^{6Z}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基または $R^{4Z}$ および $R^{6Z}$ が一緒になって置換されていてもよい-O-アルキレン-O-で表される基を示す。」で表されるピラジヌクレオチド誘導体で、たとえば、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ が水素原子、 $R^{4Z}$ 、 $R^{6Z}$ および $R^Z$ がヒドロキシル基の場合の化合物を投与した動物の血漿中で4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フランニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジヌカルボキサミド (置換式命名：3, 4-ジ

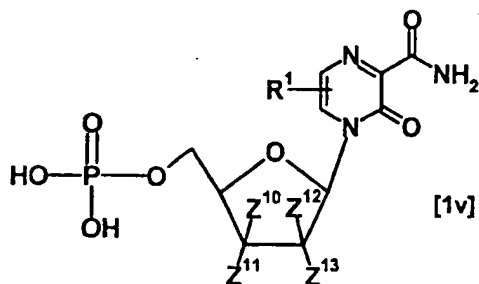
ヒドロ-3-オキソ-4-β-D-リボフラノシル-2-ピラジンカルボキサミド) が生成していることを確認した。

さらに、本発明者らは、一般式 [3 z] で表されるピラジンヌクレオシド類似体またはその塩で、たとえば、4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミドを投与した動物の臓器内で、{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルトリフォスフェートが生成していることを確認した。

従って、一般式 [3 z] の化合物またはその塩の哺乳動物への投与、あるいは、  
10 一般式 [2] の化合物またはその塩の哺乳動物への投与により、生体内で一般式 [1] のピラジンヌクレオチド・ピラジンヌクレオシド類似体またはその塩を誘導させる方法は、新規なウイルス増殖阻害作用および/または殺ウイルス作用を発揮させる方法であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明方法は、上記のピラジンヌクレオチド・ピラジンヌクレオシド類似体ま  
15 たはその塩、たとえば、一般式 [3 z] の化合物またはその塩を、ウイルス感染患者に投与するステップを含む、ウイルス感染患者の治療方法として有用であり、更に一般式 [1 y] で表されるピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体に転化せしめるステップを含むことが好ましい。

また、更に一般式 [3 z] をウイルス感染患者の体内において、一般式  
20 [1 v]



「式中、 $R^1$  は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $Z^{10}$ 、 $Z^{11}$ 、 $Z^{12}$  および  $Z^{13}$  は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基を示す。」で表されるピラジンヌクレオチド類似体を経由して、一般式 [1 y] のピラジント

リリン酸ヌクレオチド類似体に転化せしめることが好ましい。一般式 [1 v] の  
ピラジンヌクレオチド類似体が宿主細胞由来のイノシンモノフォスフェートデヒ  
ドロゲナーゼを実質的に阻害しないことが特徴であり、さらに一般式 [1 y] の  
ピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体が宿主由来のRNAポリメラーゼに対す  
5 るよりもウイルス由来のRNAポリメラーゼを選択的に阻害することを特徴とす  
る。

さらに、本発明の代表的化合物の一つである4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロ  
キシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-  
2-ピラジンカルボキサミドの無水物について、本発明者らは、研究を進めた結果、  
10 製剤工程中での安定性に優れた4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロ  
キシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカル  
ボキサミド・一水和物を見出した。この水和物は、常法の製剤過程で安定な結晶  
であり、無水物に比べ、製剤工程中での飛散性や器具への付着がなく良好な混合  
・造粒が行うことができる。

15 また、製剤工程における造粒には湿式造粒が汎用されているが、この時、水お  
よび結合剤の水溶液を使用することが汎用されている。しかしながら、無水物  
を利用した際には、条件により一部の無水物が水和物への変換を起こすことが知  
られている。そしてこの過程で生じる無定型の物質が製剤の製造上あるいは安定  
性の観点から問題となる。そのため、結晶多形として水和物が存在する場合、無  
20 水物の製剤化には、製剤条件の厳密さが要求されることになる。しかしながら、  
一水和物は、通常の製剤過程で安定な結晶であり、上記の点が問題とならない優  
れた化合物である。

加えて、この一水和物は、その製造の最終工程において有機溶媒を使用せず、  
水から晶出を行うことができる。よって、最終的に得られる結晶に有機溶媒が残  
25 留する恐れが少ない。また、有機溶媒を用いないため防爆設備が不要であり、製  
造工程上、メリットの大きい化合物である。

以下、本発明化合物について詳述する。

発明を実施するための最良の方法

本明細書において特に断らない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原

- 子、臭素原子およびヨウ素原子を；アルキル基とは、低級アルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルおよびペンチルなどのC<sub>1</sub>-5アルキル基を；アルコキシ基とは、低級アルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシおよびペンチルオキシなどのC<sub>1</sub>-5アルコキシ基を；アルコキシカルボニル基とは、低級アルコキシカルボニル基を意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、4-ヒドロキシブトキシカルボニルおよびペンチルオキシカルボニルなどのC<sub>1</sub>-5アルコキシカルボニル基を；アルキルアミノ基とは、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびメチルエチルアミノなどのモノまたはジ-C<sub>1</sub>-5アルキルアミノ基を；ハロゲノアルキル基とは、例えば、フルオロメチル、クロロメチル、  
15 ブロモメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチルおよびクロロプロピルなどのハロゲノ-C<sub>1</sub>-5アルキル基を；カルバモイルアルキル基とは、例えば、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイル*n*-プロピル、カルバモイルイソプロピル、カルバモイル*n*-ブチル、カルバモイルイソブチルおよびカルバモ  
20 イルペンチルなどのC<sub>1</sub>-5カルバモイルアルキル基を；カルボキシアルキル基とは、例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシ*n*-プロピル、カルボキシイソプロピル、カルボキシ*n*-ブチル、カルボキシイソブチルおよびカルボキシペンチルなどのC<sub>1</sub>-5カルボキシアルキル基を；アルケニル基とは、例えば、ビニルおよびアリルなどのC<sub>2</sub>-5アルケニル基を；シクロアルキル基  
25 とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどのC<sub>3</sub>-6シクロアルキル基を；シクロアルキルオキシ基とは、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシおよびシクロヘキシルオキシなどのC<sub>3</sub>-6シクロアルキルオキシ基を；アリアル基とは、例えば、フェニルおよびナフチルなどの基を；複素環式基とは、例えば、ア

ゼチジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾ  
 リル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、ピロリ  
 ジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピ  
 ラゾリニル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2,  
 5 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1,  
 2, 4-トリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニ  
 ル、ピリダジニル、ピラニル、モルホリニル、1, 2, 4-トリアジニル、ベンゾ  
 チエニル、ナフトチエニル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、クロメニル、イ  
 ンドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリ  
 10 ル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリ  
 ニル、シノリニル、フテリジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、  
 イソインドリニル、ベンゾオキサゾリル、トリアゾロピリジル、テトラゾロピリ  
 ダジニル、テトラゾロピリミジニル、チアゾロピリダジニル、チアジアゾロピリ  
 ダジニル、トリアゾロピリダジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、  
 15 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、イミダゾ「1, 2-b」[1, 2, 4]トリ  
 アジニルおよびキヌクリジニルなどのような酸素原子、窒素原子および硫黄原子  
 から選ばれる少なくとも1つの異項原子を含有する4~6員または縮合複素環式  
 基を；アルキレン基とは、たとえば、メチレン、エチレンおよびプロピレン基な  
 どの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-5</sub>アルキレン基を；アルキルチオ基とは、  
 20 たとえば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブ  
 チルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオおよびペンチル  
 チオなどの直鎖状または分枝鎖状C<sub>1-5</sub>アルキルチオ基を；アリールオキシ基  
 とは、たとえば、フェノキシおよびナフトキシなどのアリール-O-で表される  
 基を；アリールチオ基とは、たとえば、フェニルチオおよびナフチルチオなどの  
 25 アリール-S-で表される基を；アリールアミノ基とは、たとえば、フェニルア  
 ミノおよびナフチルアミノなどのアリールアミノ基を；シクロアルキルアミノ基  
 とは、例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルア  
 ミノおよびシクロヘキシルアミノなどのC<sub>3-6</sub>シクロアルキルアミノ基を；ア  
 シル基とは、たとえば、ホルミル基、アセチルもしくはプロピオニルなどの



- C<sub>2-6</sub>アルカノイル基、ベンゾイルもしくはナフトイルなどのアロイル基およびニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルもしくはフロイル基などの複素環カルボニル基などのアシル基を；アシロキシ基とは、たとえば、アセチロキシもしくはプロピオニルオキシなどのC<sub>2-6</sub>アルカノイルオキシ基、ベンゾイル
- 5 ルオキシもしくはナフトイルオキシなどのアロイルオキシ基およびニコチノイルオキシ、テノイルオキシ、ピロリジノカルボニルオキシもしくはフロイルオキシ基などの複素環カルボニルオキシ基などのアシロキシ基を；アリールスルホニルオキシ基とは、たとえば、フェニルスルホニルオキシおよびp-トルエンスルホニルオキシなどの基を；アルキルスルホニルオキシ基とは、たとえば、メチルスル
- 10 ホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、n-プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、n-ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、sec-ブチルスルホニルオキシ、tert-ブチルスルホニルオキシ、ペンチルスルホニルオキシなどの直鎖状または分枝鎖状C<sub>1-5</sub>アルキルスルホニルオキシ基をそれぞれ意味する。
- 15 本明細書記載の一般式中、R<sup>1</sup>のピラジン環の置換基としては、ハロゲン原子；ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アミノまたはアルキルアミノ基で置換されていてもよいアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基；シクロアルキル基；ヒドロキシル基；アルコキシ基；シクロアルキルオキシ基；アルコキシカルボニル基；メルカプト基；
- 20 アリール基で置換されてもよいアルキルチオ基；アリール基；アリールオキシ基；アリールチオ基；アリールアミノ基；シアノ基；ニトロ基；アシル基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基；アシル基；カルボキシル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；アルキルカルバモイル基および複素環式基から選ばれる基が挙げられ、それらの基は、一つ以上
- 25 置換していてもよい。

R<sup>2</sup>のヒドロキシル基の保護基または置換基としては、たとえば、置換されていてもよいアシル基、低級アルコキシカルボニル基およびアシルオキシアルキル基などが挙げられ、より具体的には、アセチル、プロピオニル、バレリル、ベンゾイル、ピバロイル、2-アミノアセチル、2-アミノプロピオニル、2-アミ

- ノバレリル、2-アミノカプロイルなどの置換されていてもよいアシル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、4-ヒドロキシブトキシカルボニル
- 5 などの低級アルコキシカルボニル基；アセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、イソプロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、イソブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、1-ピバロイルオキシエチルなどのアシルオキシアルキル基などが挙げられる。
- 10  $R^7$  および  $R^8$  の生理的条件下に分解されるリン酸もしくはホスホン酸中のヒドロキシル基の保護または置換基およびRの生理的条件下に分解される基としては、例えば、プログレス イン メディシナルケミストリー (Progress in Medicinal Chemistry)、第34巻、第111-147頁 (1997年)、エルセバー・サイエンス・ビー・ヴィ (Elsevier Science B.V.) およびカレントメディシナルケミ
- 15 ストリー (Current Medicinal Chemistry)、第7巻、第995-1039頁 (2000年) に記載されているようなリン酸もしくはホスホン酸の保護基または置換基が挙げられる。それらの具体例として、フェニル、クロロフェニル、ニトロフェニル、シアノフェニル、ナフチルなどのアリール基；シクロサリゲニル、5-メチルシクロサリゲニルなどのシクロサリゲニル基；メトキシアラニニル、フェノキシアラニニルなどのアミデート基；トリクロルエチルなどのハロエチル基；アセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、イソプロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、イソブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバ
- 20 レリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、1-ピバロイルオキシエチルなどのアシルオキシアルキル基；アセチルオキシベンジル、プロピオニルオキシベンジル、イソプロピオニルオキシベンジル、ブチリルオキシベンジル、イソブチリルオキシベンジル、バレリルオキシベンジル、イソバレリルオキシベンジル、ピバロイルオキシベンジルなどのアシルオキシベンジル基；アセチルチオエチル、プロピオニルチオエチル、イソプロピオニルチオエチル、ブチリルチオエチル、イソブチリルチオエチル、バレリルチオエチル、イソバレリルチオエチル、ピバ

ロイルチオエチル、ピバロイルチオブチルなどのs-低級アシルチオアルキル基；  
 ラウロイルチオエチルなどのs-高級アシルチオアルキル基、ベンゾイルチオエチル、  
 ナフトイルチオエチルなどのs-アロイルチオアルキル基；ジチオジエチル基  
 などが挙げられる。

- 5 生理的条件下に分解されるとは、エステラーゼ、フォスフォジエステラーゼ、  
 フォスフォンアミダーゼ、ヒドロラーゼ、アミノヒドロラーゼ、トランスアミナ  
 ーゼもしくはレダクターゼなどの酵素、生理的酸化反応、加水分解反応および/  
 または還元反応で分解されることを意味する。

- また、キナーゼとは、たとえば、ヌクレオチドキナーゼ、ヌクレオシドキナー  
 10 ゼ、ヌクレオシドホスホトランスフェラーゼ、5' -ヌクレオチダーゼなどのキ  
 ナーゼが挙げられる。

前駆体とは、生体内で変換・分解を受けて薬理活性本体に変換される物質を意  
 味する。

- カルボキシル基の保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用  
 15 し得るすべての基を含み、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、  
 1, 1 -ジメチルプロピル、n-ブチルおよびtert-ブチルなどの低級アルキル基；  
 フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリ  
 チル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス (p-メトキシフェニ  
 ル) メチルなどのアル-低級アルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、  
 20 p-ニトロベンゾイルメチル、p-ブロモベンゾイルメチルおよびp-メタンスルホニ  
 ルベンゾイルメチルなどのアシル-低級アルキル基；2-テトラヒドロピラニル  
 および2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2, 2, 2-トリクロ  
 ロエチルなどのハロゲン-低級アルキル基；2- (トリメチルシリル) エチルな  
 どの低級アルキルシリルアルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメ  
 25 チルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシアルキル基；フタルイミ  
 ドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式-低級アルキル基；  
 シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメ  
 チルおよび2- (トリメチルシリル) エトキシメチルなどの低級アルコキシ-低  
 級アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアル-低級アルコキシ-低級アルキ

ル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオ-  
 低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ-低級アルキル基；1,  
 1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブチニルおよびアリールなど  
 の低級アルケニル基；ならびにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソ  
 5 プロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、  
 tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメ  
 トキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

アミノ基およびイミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し  
 得るすべての基を含み、例えば、トリクロロエトキシカルボニル、トリブromoエ  
 10 トキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボ  
 ニル、o-ブromoベンジルオキシカルボニル、(モノ-、ジ-、トリ-)クロロア  
 セチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベン  
 ズイル、tert-アミルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、p-メトキ  
 シベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、  
 15 4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボ  
 ニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、  
 イソプロポキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、アラニル、ロイシル、1  
 -アダマンチルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなどのア  
 シル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル-低級アルキル  
 20 基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリール  
 チオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルカン-もし  
 くはアレ-スルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジ-低級ア  
 ルキルアミノ-低級アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデ  
 ン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフ  
 25 チルメチレンなどのアル-低級アルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジル  
 メチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エト  
 キシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリデ  
 ン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジメチル-5-オキシシク  
 ロヘキシリデンなどシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベン

ジルホスホリルなどのジアリールもしくはジアルール低級アルキルホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；ならびにトリメチルシリルなどの低級アルキル置換シリル基などが挙げられる。

- 5 ヒドロキシ基の保護基としては、通常の水素置換基として使用し得るすべての基を含み、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリブロモエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、
- 10 1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピパロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；
- 15 メチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルール低級アルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルおよび1-エトキシエチルなどの低級アルコキシおよび低級アルキルチオ低級アルキル基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキルおよびアリールスルホニル基；ならびにトリメチルシリル、トリエチ
- 20
- 25

ルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられ、ジヒドロキシル基の場合は、さらにメチレン、ベンジリデンおよびイソプロピリデンなどの低級アルキリデン基、メトキシメチレンなどの低級アルコキシ-低級アルキリデン基、1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサニリデンなどの低級アルキル置換シリル基などが挙げられる。

$R^2$  のカルバモイルアルキル基およびカルボキシアルキル基は、ハロゲン原子；ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アミノまたはアルキルアミノ基で置換されていてもよいアルキル基；ハロゲノアルキル基；アルケニル基；シクロアルキル基；ヒドロキシル基；アルコキシ基；シクロアルキルオキシ基；アルコキシカルボニル基；メルカプト基；アリール基で置換されていてもよいアルキルチオ基；アリール基；アリールオキシ基；アリールチオ基；アリールアミノ基；シアノ基；ニトロ基；アシル基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基；アシル基；カルボキシル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；アルキルカルバモイル基および複素環基から選ばれる一つ以上の置換基で置換されていてもよい。

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  におけるヒドロキシル基は、保護されていてもよいカルボキシル基、アルキル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲノアルキル基および複素環式基から選ばれる一つ以上の置換基で置換されていてもよい。

一般式〔1〕および一般式〔2〕の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシル、ホスホリル、ホスホニルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、クエン酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよび

マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩との塩；アンモニウム塩；ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- $\beta$ -フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。

また、一般式 [1]、[1 v]、[1 w]、[1 x]、[1 y]、[1 z]、[2] および [3 z] の化合物またはその塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらの異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含するものである。

本発明のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法の対象となるウイルスとしては、ウイルスが、インフルエンザウイルス、RSウイルス、エイズウイルス、パピローマウイルス、アデノウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ロタウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ムンプスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ラッサ熱ウイルス、麻疹ウイルス、フィロウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルスまたは西ナイルウイルスが挙げられ、好ましくは、ウイルスが、インフルエンザウイルス、RSウイルス、A型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ロタウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ムンプスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ラッサ熱ウイルス、麻疹ウイルス、フィロウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルスまたは西ナイルウイルスが挙げられ、特に好ましくは、インフルエンザウイルスおよびC型肝炎ウイルスが挙げられる。

本発明化合物の好ましい化合物としては、以下に挙げる置換基を有する化合物が挙げられる。

本発明記載の各一般式について、R<sup>1</sup>における好ましい置換基としては、水素

原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基が挙げられ、より好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子が挙げられ、よりさらに好ましくは、水素原子が挙げられる。

- 5  $R^2$ における好ましい置換基としては、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、  
ピバロイル基、カルバモイルメチル基、カルボキシメチル基が挙げられ、より好ましくは、水素原子、アセチル基、カルボキシメチル基が挙げられ、よりさらに好ましくは、水素原子が挙げられる。

- 10  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ における好ましい置換基としては、水素原子および低級アルコキシカルボニル、アセチル、ベンゾイルまたはピバロイルオキシメチル基で置換されていてもよいヒドロキシル基が挙げられ、より好ましくは、水素原子およびアセチルまたはベンゾイル基で置換されていてもよいヒドロキシル基が挙げられ、よりさらに好ましくは、水素原子、ヒドロキシル基が挙げられる。

- 15  $R^{4Z}$ および $R^{6Z}$ における好ましい置換基としては、 $R^4$ および $R^6$ で記載したと同様の置換基に加え、 $R^{4Z}$ および $R^{6Z}$ が一緒になって置換されていてもよいメチレン基が挙げられる。

- 20  $R^Z$ における好ましい置換基としては、置換されていてもよいアシル、低級アルコキシカルボニルまたはアシルオキシアルキル基で置換されていてもよいヒドロキシル基が挙げられ、より好ましくは、保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいイソバレリル、アセチル、プロピオニル基、ベンゾイル基、ピバロイル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基またはピバロイルオキシメチル基で置換されていてもよいヒドロキシル基が挙げられ、よりさらに好ましくは、アミノ基で置換されていてもよいイソバレル、アセチルまたはベンゾイル基で置換されていてもよいヒドロキシル基が挙げられる。

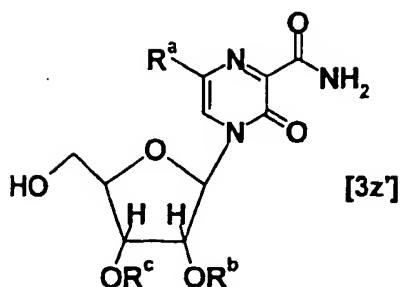
- 25  $R^7$ および $R^8$ における好ましい置換基としては、シクロサリゲニル、ピバロイルオキシメチル、1-ピバロイルオキシエチルまたはS-ピバロイル-2-チオエチル基で置換されているヒドロキシル基が挙げられる。

Yにおける好ましい置換基としては、酸素原子が挙げられる。Aにおける好ましい置換基としては、酸素原子が挙げられる。

また、とりわけ、一般式 [3 z] で表される化合物において、好ましい化合物



としては、一般式 [3 z']

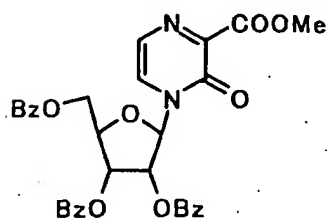


「式中、 $R^a$ は、水素またはハロゲン原子を； $R^b$ および $R^c$ は、同一または異なって水素原子もしくはヒドロキシル保護基または $R^b$ および $R^c$ が一緒になって置換されていてもよいアルキレン基を示す。」で表される化合物が挙げられ、より好ましくは、一般式 [3 z'] において $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ が水素原子である化合物が挙げられる。

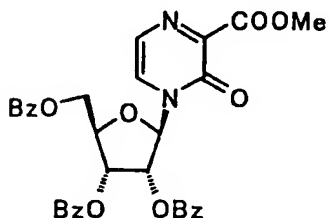
本発明の代表的化合物としては、たとえば、以下の化合物が挙げられる。なお、図中、略号はそれぞれ以下の意味を有する。

10 Ac : アセチル、Bz : ベンゾイル、Me : メチル、Et : エチル

また、以下の代表的化合物の図における糖鎖は、慣用表現で記載されており、たとえば、式

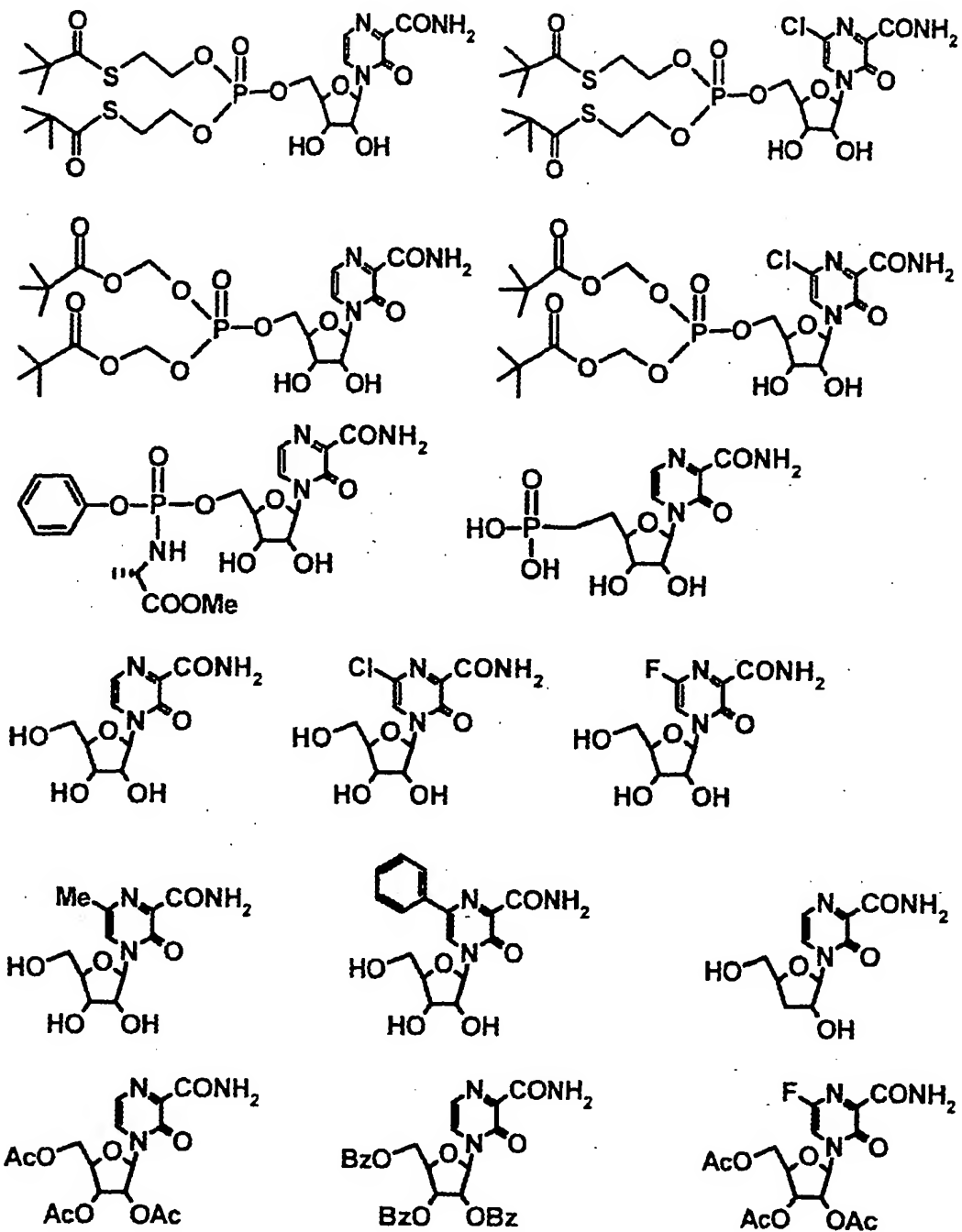


で表される化合物の立体配置は、式

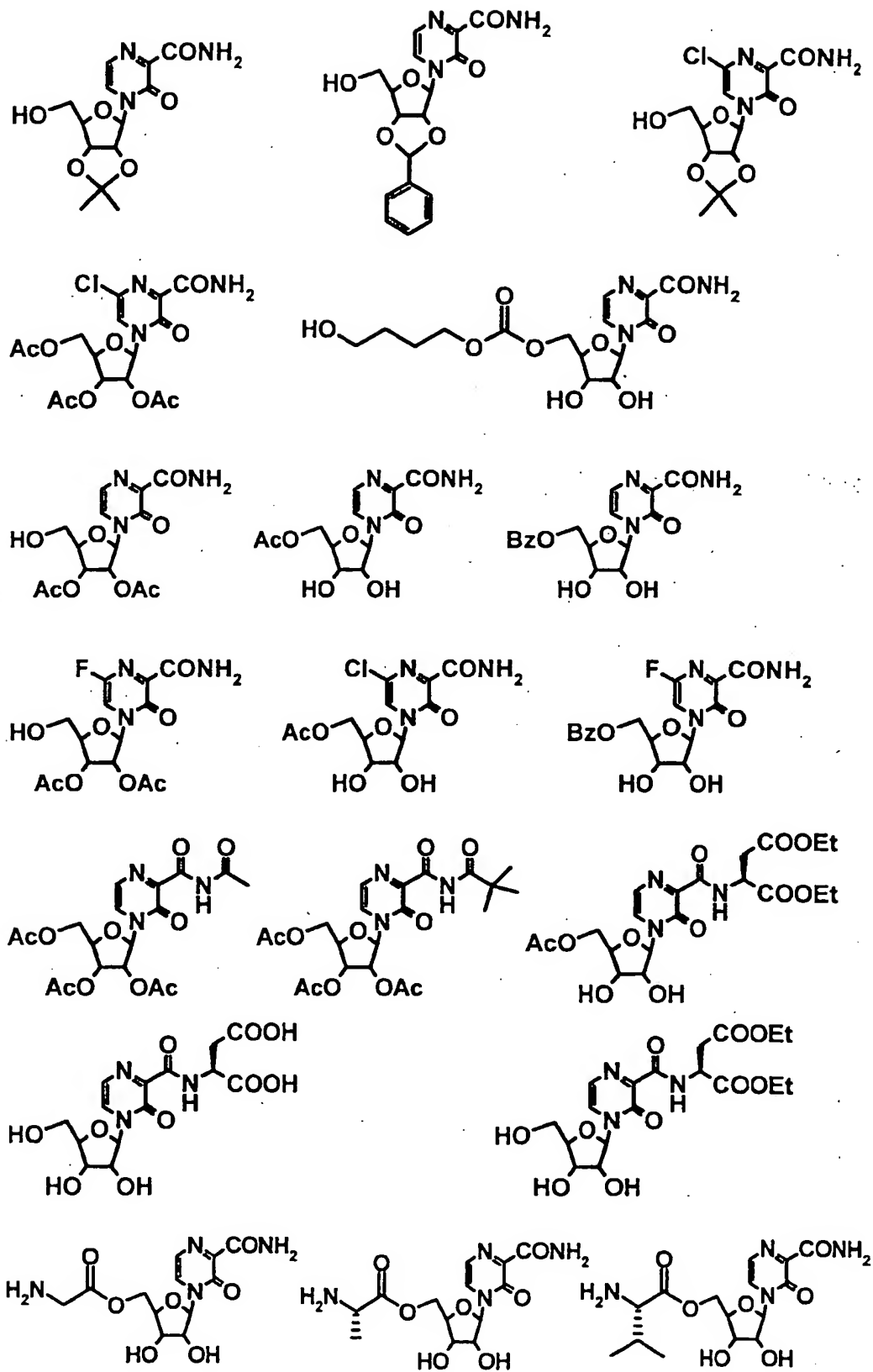


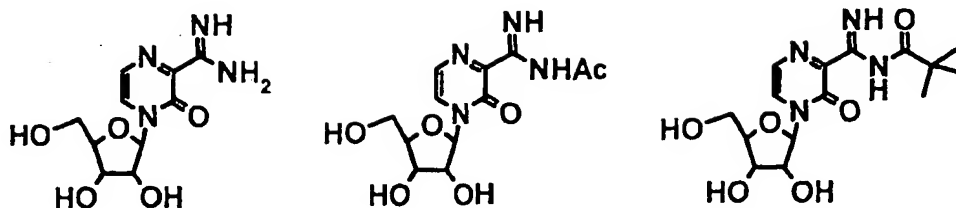
15

で表される化合物を意味する。



21

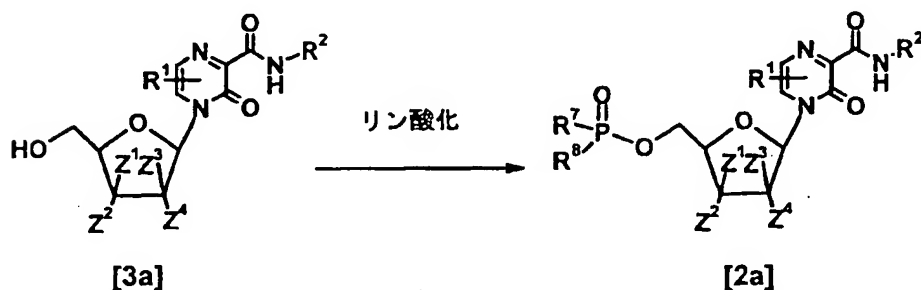




つぎに、本発明化合物の製造法について説明する。

- 一般式〔2〕で表されるピラジヌクレオチド類似体またはその塩は、公知の方法もしくはそれに準じた方法並びにそれらを組み合わせることにより製造することができる。製造方法が記載されている文献としては、例えば、アンチバイラル・リサーチ (Antiviral Research)、第24巻、第69-77頁 (1994年)；アンチバイラル・ケミストリー (Antiviral Chemistry)、第9巻、第389-402頁 (1998年)；ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・パーキン・トランザクション (J. Chem. Soc. PERKIN TRANS.)、第1巻、第1239-1245頁 (1993年)；米国特許
- 5 第5770725号などが挙げられる。また、本発明化合物は、例えば、つぎに示す製造法1～5のルートに従って製造することができる。

〔製造法1〕



- 「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ および $R^8$ は、前記と同様の意味を； $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $Z^4$ は、同一または異なって、水素原子、保護されているヒドロキシル基を示す。但し、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $Z^4$ において2個以上の異なった炭素原子に結合するヒドロキシル基を有する場合は、各ヒドロキシル基の酸素原子および各ヒドロキシル基の結合する炭素原子が保護基と一緒に環を形成することによって保護されていてもよい。」
- 20 (a) 一般式〔2a〕の化合物またはその塩は、一般式〔3a〕の化合物またはその塩を、例えば、第4版実験化学講座、第22巻、第313～438頁 (1992年) に記

載の方法に準じて、(1) 添加剤の存在下あるいは不存在下、リン酸化剤と反応させることにより、または、(2) 添加剤の存在下あるいは不存在下、亜リン酸化剤と反応した後に、酸化剤と反応することにより得ることができる。

- (1) の方法において、この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；リン酸トリメチルなどのリン酸エステル類ならびにピリジンなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

- この反応で用いられるリン酸化剤は、ヒドロキシル基のリン酸化に一般的に用いられる試薬を使用すればよく、例えば、リン酸ジベンジルなどのリン酸ジエステル類；S, S'-ジフェニルホスホロジチオエート・モノシクロヘキシルアンモニウムなどのリン酸ジチオエステル類；塩化ホスホリルやメチルクロロフェニルホスホリルP→N-L-アラニネートなどのリン酸塩化物などが挙げられる。
- リン酸化剤の使用量は、一般式 [3 a] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0~5.0倍モルであればよい。

- この反応で用いられる添加剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチルまたはアゾジカルボン酸ジイソプロピルなどのアゾ化合物、トリフェニルホスフィンなどのホスフィン類、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸クロリドなどのアレンスルホン酸塩化物およびピリジンやtert-ブチルマグネシウムクロリドなどの塩基類などが挙げられ、これらは組み合わせて使用してもよい。添加剤の使用量は、一般式 [3 a] の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1.0~5.0倍モルであればよい。

この反応は、通常、-50~170℃、好ましくは、0~100℃で、1分~72時間、好ましくは、5分~24時間実施すればよい。

(2) の方法において、この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよ

びキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびにピリジンなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

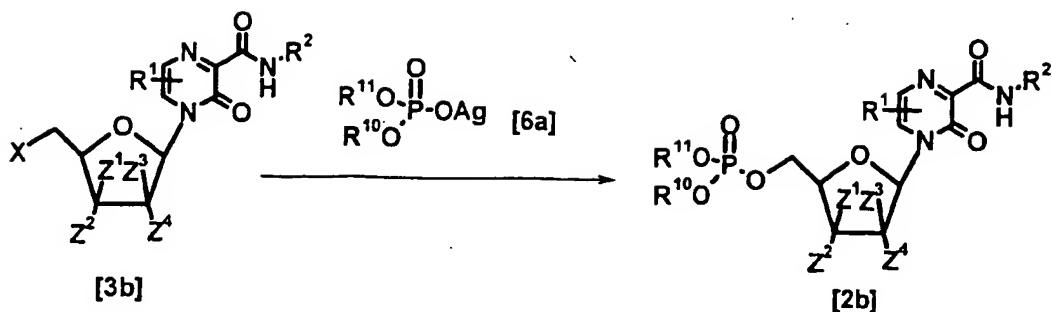
この反応で用いられる亜リン酸化剤は、ヒドロキシル基の亜リン酸化に一般的に用いられる試薬を使用すればよく、例えば、ジアリルジイソプロピルホスホルアミダイトやビス（S-ピバロイル-2-チオエチル）N,N-ジイソプロピルホスホルアミダイトなどのホスホルアミダイト類およびジアリルホスホクロリダイトなどの亜リン酸塩化物が挙げられる。亜リン酸化剤の使用量は、一般式〔3a〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0~3.0倍モルであればよい。

この反応で用いられる添加剤としては、例えば、1H-テトラゾール、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、コリジンなどの含窒素複素環類が挙げられ、これらは組み合わせて使用してもよい。添加剤の使用量は、一般式〔3a〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1.0~5.0倍モルであればよい。

この反応で用いられる酸化剤としては、例えば、メタクロロ過安息香酸、tert-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸化物およびヨウ素などのハロゲン化合物が挙げられる。酸化剤の使用量は、一般式〔3a〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1.0~5.0倍モルであればよい。

この反応は、通常、-78~100℃、好ましくは、-50~50℃で、1分~24時間、好ましくは、5分~6時間実施すればよい。

25   〔製造法2〕



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $Z^4$ は前記と同様の意味を； $R^{10}$ および $R^{11}$ は同一もしくは異なって、生理的条件下に分解されるリン酸の保護基を；Xはハロゲン原子を示す。」

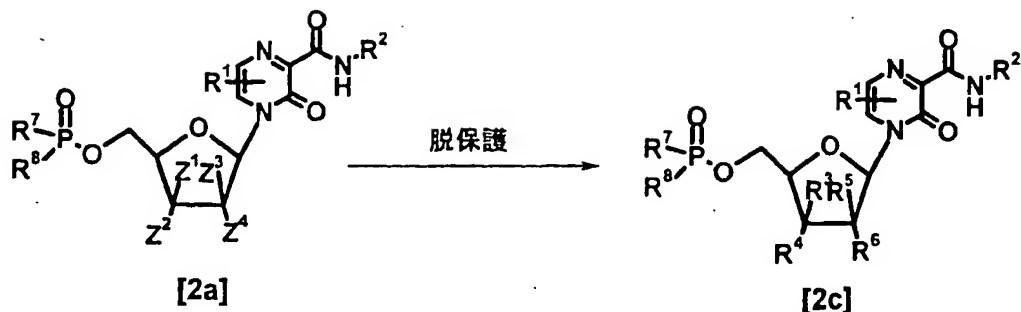
一般式 [2 b] の化合物またはその塩は、一般式 [3 b] の化合物またはその塩を一般式 [6 a] で示される化合物と、例えば、ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、第37巻、第3902～3909頁 (1994年) に記載の方法に準じて、反応することにより得ることができる。

- 10 この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；
- 15 N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

- 一般式 [6 a] の化合物は、一般式 [3 b] の化合物またはその塩に対して、
- 20 等モル以上であればよく、好ましくは1.0～3.0倍モルであればよい。

この反応は、通常、0～170℃、好ましくは、20～120℃で、5分～24時間、好ましくは、1～10時間実施すればよい。

[製造法 3]



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $Z^4$ は、前記と同様の意味を示す。」

一般式 [2 c] の化合物またはその塩は、一般式 [2 a] の化合物またはその塩を脱保護反応に付すことにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

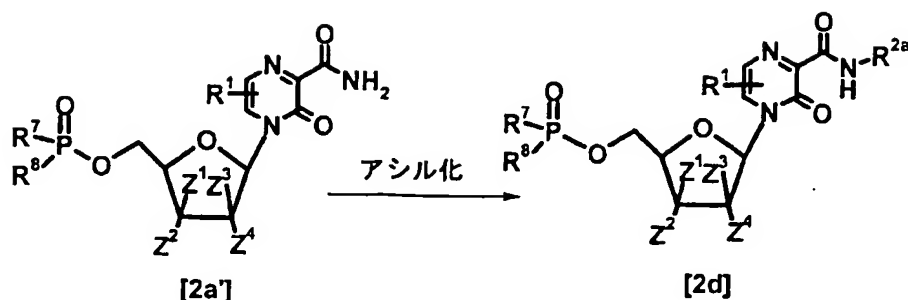
この反応で用いられる脱保護剤は、ヒドロキシル基の脱保護に一般的に用いられる試薬を使用すればよく、好ましくは、ナトリウムメトキシド、アンモニアガス、アンモニア水、ブチルアミン、ヒドラジンなどの塩基類；ギ酸、酢酸水溶液、トリフルオロ酢酸水溶液、塩酸、プロモトリメチルケイ素、ダウエックス50WX4-200イオン交換樹脂、アンバーライトIR-120イオン交換樹脂などの酸類；テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)などのパラジウム触媒およびトリフェニルホスフィンなどのホスフィン類が挙げられ、これらは組合せて使用しても、反応系内で製造してもよい。脱保護剤の使用量は、一般式 [2 a] の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0.01倍モル以上であればよく、溶媒として使用してもよい。

この脱保護反応は、通常、 $-50 \sim 170^\circ\text{C}$ 、好ましくは、 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ で、1分～



100時間、好ましくは、5分～50時間実施すればよい

[製造法4]



「式中、 $R^1$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $Z^4$ は、前記と同様の意味  
5 を； $R^{2a}$ は、アシル基を示す。」

一般式[2d]の化合物またはその塩は、一般式[2a']の化合物またはその塩を、例えば、第4版実験化学講座、第22巻、第137～151、166～169頁（1992年）、ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）、第44巻、第777～786頁（2001年）、特開平10-195075号に記載の  
10 方法に準じて、脱酸剤の存在下、添加剤の存在下あるいは非存在下、アシル化反応に付すことにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類および水などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。  
15

この反応で使用されるアシル化剤としては、例えば、酢酸などのカルボン酸類；N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリンなどの保護されたアミノ酸類；ピバリン酸塩化物などの酸ハロゲン化物類；無水酢酸などの酸無水物類；1,1'-カルボニルジイミダゾールなどのイミダゾール類；酢酸メチルなどのカルボン酸エステル類ならびにN,N-ジメチルアセタミドジメチルアセタールなどのアミドアセタール類が挙げられる。これらは、反応系内で製造してもよい。  
20

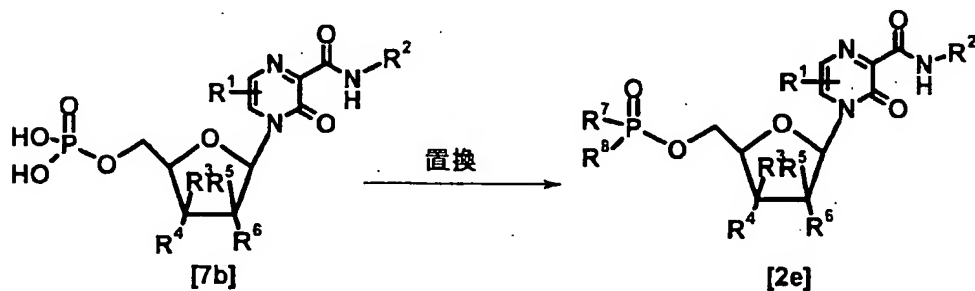
アシル化剤の使用量は、一般式〔2 a'〕の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1.0～2.0倍モル使用すればよい。

この反応で使用される脱酸剤としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウムおよび炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。脱酸剤の使用量は、一般式〔2 a'〕の化合物に対して等モル以上、好ましくは、1.0～2.0倍モル使用すればよい。

この反応で使用される添加剤としては、例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アゾジカルボン酸ジエチル、トリフェニルホスフィンなどが挙げられる。添加剤の使用量は、一般式〔2 a'〕の化合物に対して等モル以上、好ましくは、1.0～2.0倍モル使用すればよい。

この反応は、通常、0～100℃、好ましくは、20～60℃で5分～24時間、好ましくは、30分～10時間実施すればよい。

#### 〔製造法5〕



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は、前記と同様の意味を示す。」

一般式〔2 e〕の化合物またはその塩は、一般式〔7 b〕の化合物またはその塩を、例えば、第4版実験化学講座、第22巻、第371-424頁（1992年）およびジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー（J. Med. Chem.）、第38巻、第1372-1379頁（1995年）に記載の方法に準じて、添加剤の存在下あるいは不存在下、反応剤と反応することにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコ

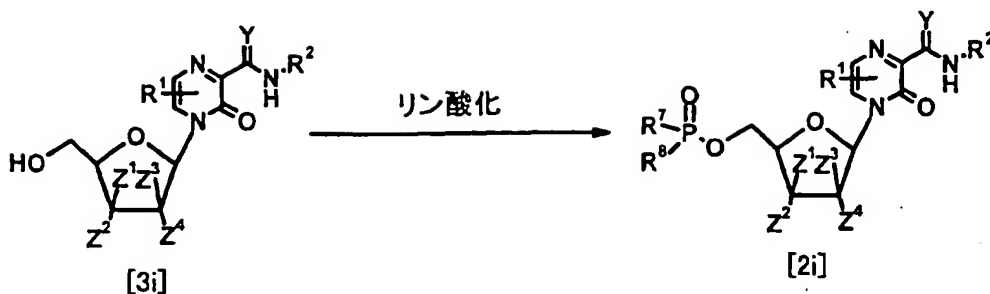
- ールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；N, N'-ジメチルプロピレンウレアなどのウレア類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびにピリジンなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

- この反応で用いられる反応剤は、リン酸基の置換反応に一般的に用いられる反応剤を使用すればよく、例えば、ピバロイルオキシメチルクロリドおよび1-(ピバロイルオキシ)エチルクロリドなどのハロゲン化アルキル化合物類；4-プロモフェノール、4-クロロフェノール、S-(2-ヒドロキシエチル)チオ  
10 ピバロエートおよびS-(4-ヒドロキシブチル)チオイソブチレートなどのアルコールおよびフェノール類；アラニンメチルエステルなどのアミン類が挙げられる。反応剤の使用量は、一般式〔7b〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0~5.0倍モルであればよい。

- この反応で用いられる添加剤としては、例えば、五塩化リン、ヨウ化ナトリウムなどのハロゲン化合物；1-メチルイミダゾールや1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの含窒素複素環化合物；アゾジカルボン酸ジエチルまたはアゾジカルボン酸ジイソプロピルなどのアゾ化合物；トリフェニルホスフィンなどのホスフィン類；2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸クロリドなどのア  
15 レンスルホン酸塩化物およびトリエチルアミン、ピリジン、tert-ブチルマグネシウムクロリドなどの塩基類が挙げられ、これらは組み合わせて使用してもよい。添加剤の使用量は、一般式〔7b〕の化合物またはその塩に対して、0.01~10倍モルであればよく、好ましくは、0.05~5.0倍モルであればよい。

この反応は、通常、-50~170℃、好ましくは、0~100℃で、1分~72時間、好ましくは、5分~24時間実施すればよい。

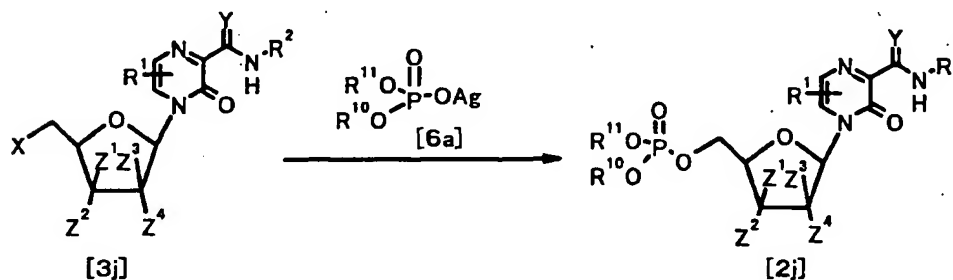
- 25 〔製造法6〕



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ およびYは、前記と同様の意味を示す。」

- 一般式 [2 i] の化合物またはその塩は、一般式 [3 i] の化合物またはその塩を用いて、製造法 1 の方法に従って反応させることにより得ることができる。

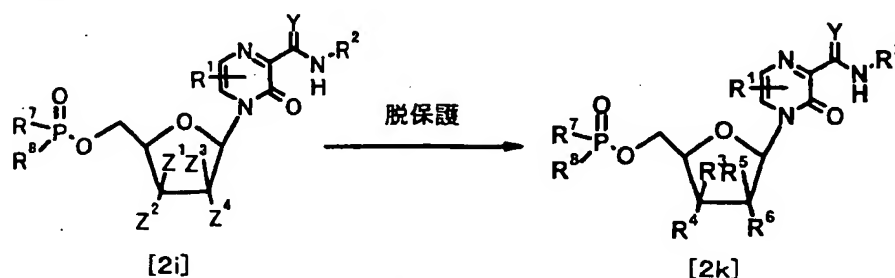
〔製造法 7〕



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、XおよびYは、前記と同様の意味を示す。」

- 10 一般式 [2 j] の化合物またはその塩は、一般式 [3 j] の化合物またはその塩を用いて、製造法 2 の方法に従って反応させることにより得ることができる。

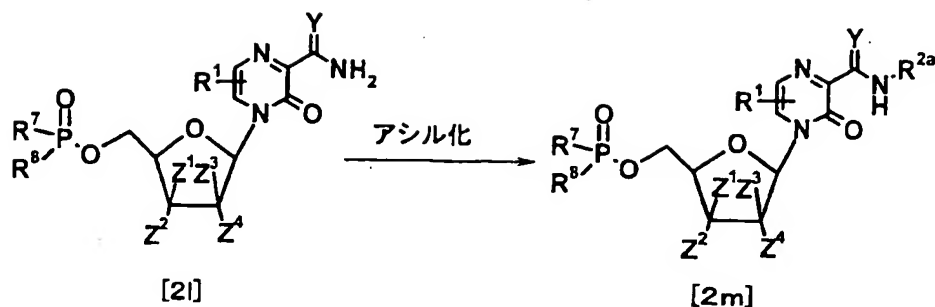
〔製造法 8〕



- 「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ およびYは、前記と同様の意味を示す。」

一般式 [2 k] の化合物またはその塩は、一般式 [2 i] の化合物またはその塩を用いて、製造法 3 の方法に従って反応させることにより得ることができる。

## [製造法 9]

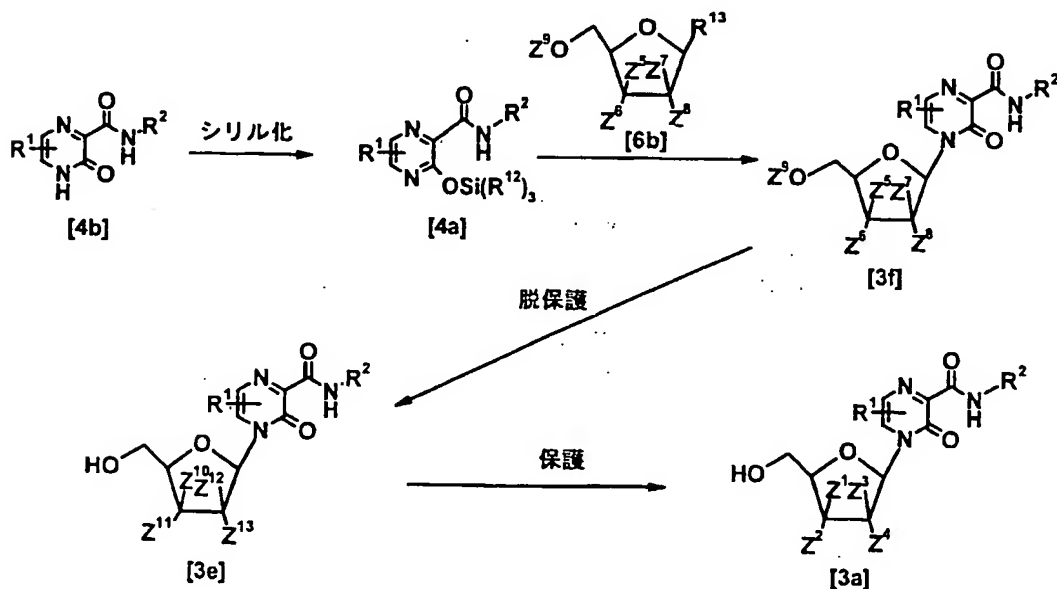


「式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ およびYは、前記と同様の意味を示す。」

- 5 一般式 [2m] の化合物またはその塩は、一般式 [21] の化合物またはその塩を用いて、製造法 4 の方法に従って反応させることにより得ることができる。

次に、一般式 [3a]、[3e] および [3f] の化合物またはそれらの塩の製造法について説明する。

## [製造法 A]



10

「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $Z^4$ は、前記と同様の意味を；  
 $R^{12}$ は低級アルキル、アリール基を； $R^{13}$ は、ハロゲン原子、アシロキシ基、  
 アルキルスルホニルオキシおよびアリールスルホニルオキシ基を； $Z^5$ 、 $Z^6$ 、

$Z^7$  および  $Z^8$  は、同一または異なって水素原子もしくは保護されたヒドロキシル基を； $Z^9$  は水素原子もしくはヒドロキシル基の保護基を； $Z^{10}$ 、 $Z^{11}$ 、 $Z^{12}$  および  $Z^{13}$  は、同一または異なって、水素原子もしくはヒドロキシル基を示す。」

- 5 (a) 一般式 [3 f] の化合物またはその塩は、一般式 [4 b] の化合物またはその塩を、(1) 通常利用されるシリル化法により、添加剤の存在下あるいは非存在下、一般式 [4 a] の化合物またはその塩に誘導した後、(2) 一般式 [6 b] の化合物またはその塩と、ルイス酸の存在下あるいは不存在下、反応を行うことにより得ることができる。
- 10 これらの反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。
- 15

- (1) の反応において反応に用いられるシリル化剤は、カルボニル基のシリルエノールエーテル化に一般的に使用されるシリル化剤であればよく、例えば、1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン、N, 0-ビス(トリメチルシリル) アセトアミドおよび塩化トリメチルシリルなどが挙げられる。その使用量は、一般式 [4 b] の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上であればよく、好ましくは、1.0~10.0倍モルであればよい。
- 20

- この反応で必要に応じて使用される添加剤は、例えば、硫酸アンモニウムなどが挙げられる。その使用量は、一般式 [4 b] の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0.01~10.0倍モルであればよく、好ましくは、0.05~5.0倍モルであればよい。
- 25

この反応は、通常、0~200℃、好ましくは、0~150℃で、5分~24時間、好ましくは、5分~12時間実施すればよい。

(2) の反応において使用される一般式 [6 b] の化合物またはその塩の使用量は、一般式 [4 a] の化合物またはその塩に対して、0.5~10倍モルであればよく、好ましくは、0.5~5倍モルである。

この反応で必要に応じて使用されるルイス酸としては、例えば、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸、塩化スズ (IV)、塩化チタン (IV) および塩化亜鉛などが挙げられ、その使用量は、一般式 [4 a] の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0.5モル以上であればよく、好ましくは、0.5~10倍モルであればよい。

この反応は、通常、0~100℃、好ましくは、0~50℃で、1分~72時間、好ましくは、5分~24時間実施すればよい。

(b) 一般式 [3 e] の化合物またはその塩は、一般式 [3 f] の化合物またはその塩を用いて、製造法 3 の方法にしたがって反応させることにより得ることができる。

(c) 一般式 [3 a] の化合物またはその塩は、一般式 [3 e] の化合物またはその塩を酸触媒または塩基の存在下あるいは不存在下、試薬を用いて保護することにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；アセトンなどのケトン類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応で用いられる試薬は、ヒドロキシル基の保護に一般的に用いられる試薬を使用すればよく、好ましくは、2, 2-ジメトキシプロパン、塩化アセチルまたは塩化ベンゾイルが挙げられ、これらは反応系内で製造してもよい。その使用量は、一般式 [3 e] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0~10倍モルであればよい。

この反応で用いられる酸触媒または塩基としては、例えば、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム塩、パラトルエンスルホン酸およびトリエチルアミンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3 e〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0.01～10倍モル、好ましくは、0.05～10倍モルであればよい。

- 5 この反応は、通常、 $-50\sim 170^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ で、1分～24時間、好ましくは、5分～10時間実施すればよい。

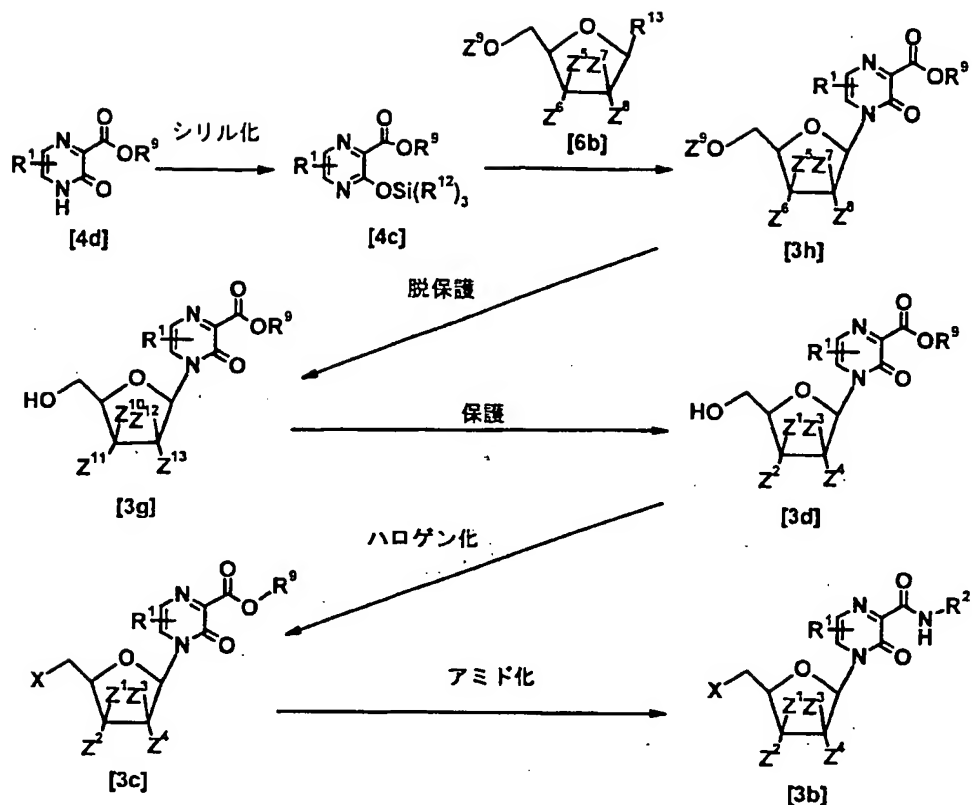
一般式〔4 b〕で表される化合物またはそれらの塩は、市販品の購入により入手するか、公知の方法もしくはそれに準じた方法並びにそれらを組み合わせることにより製造することができる。製造方法が記載されている文献としては、例え

- 10 ば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソシエティー (J. Am. Chem. Soc.)、第71巻、第78頁 (1949年)；同第78巻、第242-244頁 (1956年)；ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocycl. Chem.)、第15巻第4号、第665-670頁 (1978年)；ジャーナル・オブ・ケミカル・ソシエティー (J. Chem. Soc.)、第1379頁 (1955年)；米国特  
15 許第5597823号；国際特許第W000/10569号などが挙げられる。

次に、一般式〔3 b〕の化合物またはそれらの塩の製造法について説明する。

〔製造法B〕





「式中、 $R^9$ はアルキル基を； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $Z^7$ 、 $Z^8$ 、 $Z^9$ 、 $Z^{10}$ 、 $Z^{11}$ 、 $Z^{12}$ 、 $Z^{13}$ および $X$ は、前記と同様の意味を示す。」

5 (a) 一般式 [3 h] の化合物またはその塩は、一般式 [4 d] の化合物またはその塩を用いて、製造法 A (a) の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(b) 一般式 [3 g] の化合物またはその塩は、一般式 [3 h] の化合物またはその塩を用いて、製造法 3 の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(c) 一般式 [3 d] の化合物またはその塩は、一般式 [3 g] の化合物またはその塩を用いて、製造法 A (c) の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(d) 一般式 [3 c] の化合物またはその塩は、一般式 [3 d] の化合物またはその塩を例えば、第4版実験化学講座、第19巻、第416～482頁 (1992年) に記載の方法に準じて、(1) 添加剤の存在下あるいは不存在下、ハロゲン化剤と反

応させることにより、または、(2)脱酸剤の存在下、スルホン酸エステル化剤と反応した後に、ハロゲン化剤と反応することによって得ることができる。

- (1)の方法において、この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよび
- 5 キシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなど
- 10 のアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

- この反応で使用されるハロゲン化剤は、ヒドロキシル基のハロゲン化反応に通常使用される試薬であれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ヨウ素、臭素、塩素、ヨウ化水素酸、臭化水素酸、臭化ナトリウム、ヨウ化カリウム、塩
- 15 化スルフリル、N-ブロモスクシミド、N-クロルスクシミド、四臭化炭素ならびにホスホン酸トリフェニルヨウ素などのリン化合物などが挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は、一般式[3 d]の化合物またはその塩に対して、1~50倍モル、好ましくは、1~20倍モルであればよい。

- この反応で必要に応じて使用される添加剤は、ヒドロキシル基のハロゲン化反応に通常使用される試薬であれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィンなどのホスフィン類；アゾジカルボン酸ジエチルなどのアゾ化合物；塩化トリメチルケイ素、ヘキサメチルジシロキサンなどのケイ素類が
- 20 上げられ、これらは一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応で用いられる添加剤の使用量は、一般式[3 d]の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0.01~10倍モル、好ましくは、0.1~10倍モルであればよい。
- 25

この反応は、通常、-80~170℃、好ましくは、-80~100℃で、1分~72時間、好ましくは、5分~48時間実施すればよい。

(2)の方法において、スルホン酸エステル化の反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベン

- ゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミド
- 5 およびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

- この反応で使用されるスルホン酸エステル化剤は、ヒドロキシル基のスルホン
- 10 酸エステル化反応に通常使用される試薬であれば特に限定されないが、好ましくは、塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどのハロゲン化スルホニル類；トリフルオロメタンスルホン酸無水物などのスルホン酸無水物類ならびにトリフルオロメタンスルホン酸などのスルホン酸類などが挙げられる。スルホン酸エステル化剤の使用量は、一般式〔3 d〕の化合物またはその塩に対して、
- 15 1~20倍モル、好ましくは、1.0~5.0倍モルであればよい。

- この反応で必要に応じて使用される脱酸剤は、ヒドロキシル基のスルホン酸エステル化反応に通常使用される試薬であれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ピリジン、2,6-ルチジン、トリエチルアミン、ナトリウムメトキシドなどの塩基が挙げられ、これらは一種または二種以上混合して使用してもよい。
- 20 この反応で用いられる脱酸剤の使用量は、一般式〔3 d〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、0.01~20倍モル、好ましくは、0.1~10倍モルであればよい。

この反応は、通常、-80~100℃、好ましくは、-20~50℃で、1分~24時間、好ましくは、5分~12時間実施すればよい。

- 25 ハロゲン化の反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなど

のニトリル類；N，N－ジメチルホルムアミドおよびN，N－ジメチルアセトアミドなどのアミド類；アセトンなどのケトン類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用して

5 もよい。

この反応で使用されるハロゲン化剤は、スルホン酸エステル基のハロゲン化反応に通常使用される試薬であれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化マグネシウムなどが挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は、一般式〔3 d〕の化合物またはその塩に

10 対して、1～50倍モル、好ましくは、1～20倍モルであればよい。

この反応は、通常、－80～170℃、好ましくは、－80～100℃で、1分～72時間、好ましくは、5分～12時間実施すればよい。

(e) 一般式〔3 b〕の化合物またはその塩は、一般式〔3 c〕の化合物またはその塩を触媒の存在下あるいは不存在下、カルボン酸エステルのアンモノリシス

15 反応に付すことによって得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N－ジメチルホルムアミドおよびN，N－ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、芳香族カルボン

25 酸エステルのアンモノリシス反応に通常、使用される試薬および条件で実施すればよく、好ましくは、アンモニアガス、液体アンモニアまたはアンモニア水を使用すればよく、これらの使用量は、一般式〔3 c〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上であればよい。また、これらの試薬は、溶媒として使用してもよい。この反応に必要な応じて使用される触媒としては、塩化アンモニ

ウムなどの酸アンモニウム塩；ナトリウムメトキシドおよびブチルリチウムなどの塩基；ならびにナトリウムアミドなどのアルカリ金属アミドが挙げられ、触媒の使用量は、一般式〔3 c〕の化合物またはその塩に対して、0.01～100倍モル、好ましくは、0.01～20倍モルであればよい。

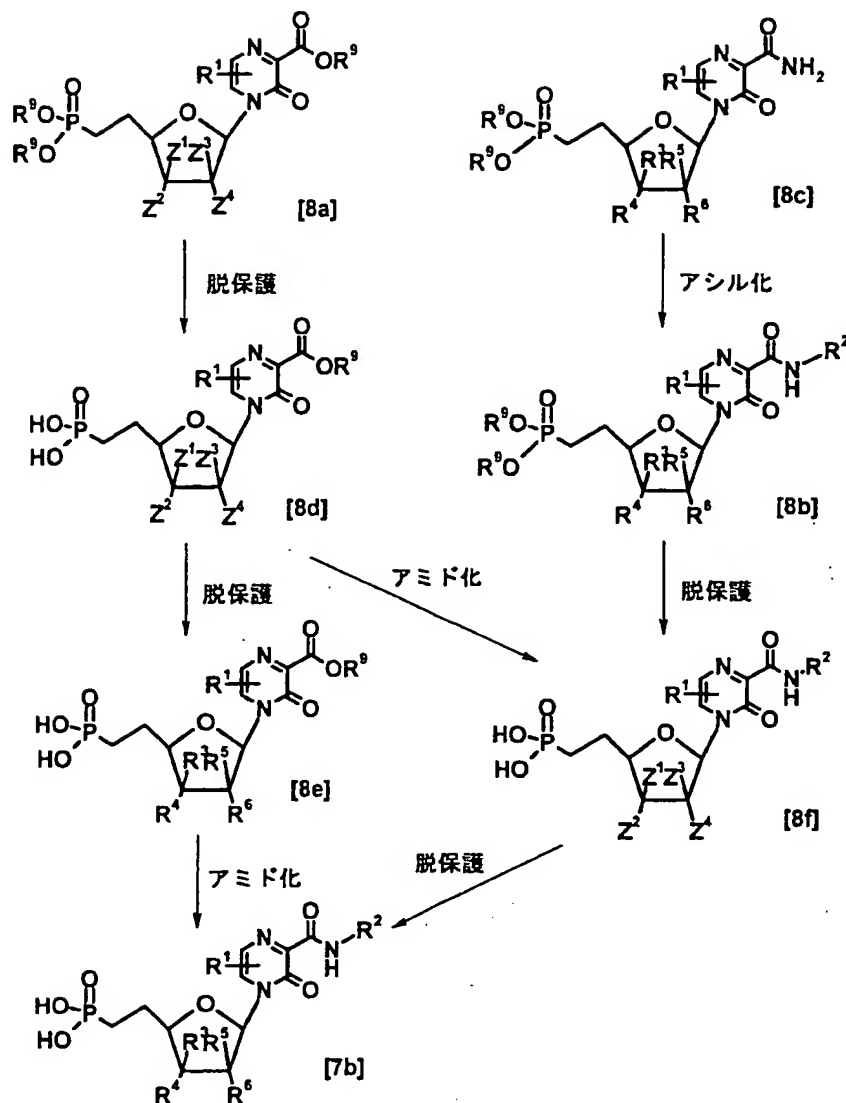
- 5 この反応は、通常、 $-100\sim 250^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-78\sim 100^{\circ}\text{C}$ で、1分～72時間、好ましくは、30分～50時間実施すればよい。

一般式〔4 d〕で表される化合物またはそれらの塩は、市販品の購入により入手するか、公知の方法もしくはそれに準じた方法並びにそれらを組み合わせることにより製造することができる。また、製造方法が記載されている文献としては、

- 10 例えば、一般式〔4 b〕の製造方法で示した文献が挙げられる。

次に、一般式〔7 b〕の化合物またはその塩の製造法について説明する。

〔製造法C〕



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $Z^4$ は、前記と同様の意味を示す。」

(a) 一般式 [8 d] の化合物またはその塩は、一般式 [8 a] の化合物またはその塩を用いて、製造法 3 の方法にしたがって反応させることにより得ることができる。

(b) 一般式 [7 b] の化合物またはその塩は、一般式 [8 d] の化合物またはその塩を用いて、(1) 製造法 3 の方法にしたがって脱保護した後に、製造法 B

(e) の方法にしたがってアミド化させる、もしくは、(2) 製造法 B (e) の方法にしたがってアミド化させた後に、製造法 3 の方法にしたがって脱保護する

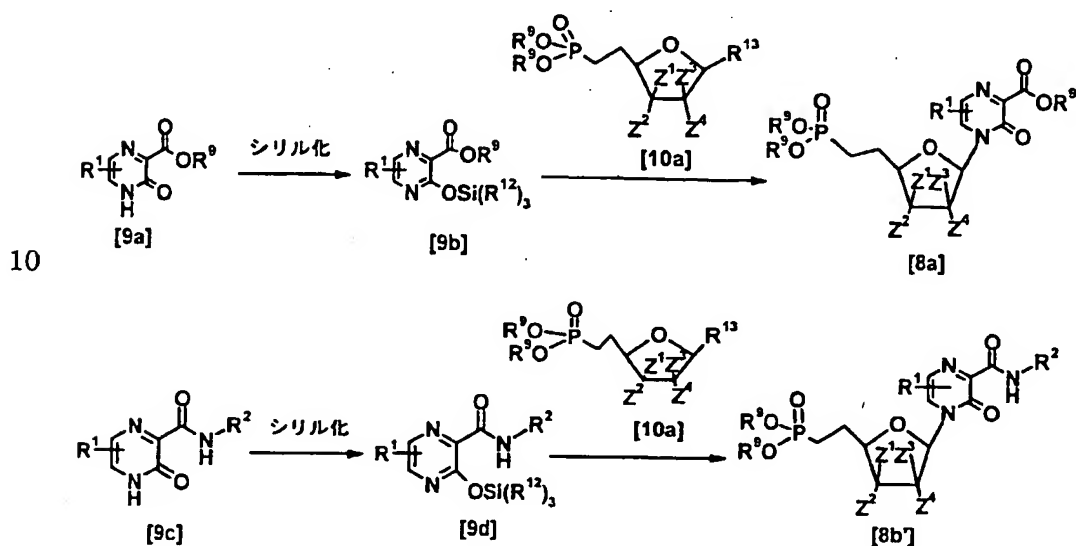
ことにより得ることができる。

(c) 一般式 [8 b] の化合物またはその塩は、一般式 [8 c] の化合物またはその塩を用いて、製造法 4 の方法にしたがって反応させることにより得ることができる。

- 5 (d) 一般式 [8 f] の化合物またはその塩は、一般式 [8 b] の化合物を用いて、製造法 3 の方法に従って脱保護することにより得ることができる。

次に、一般式 [8 a] および一般式 [8 b'] の化合物またはそれらの塩の製造法について説明する。

[製造法 D]



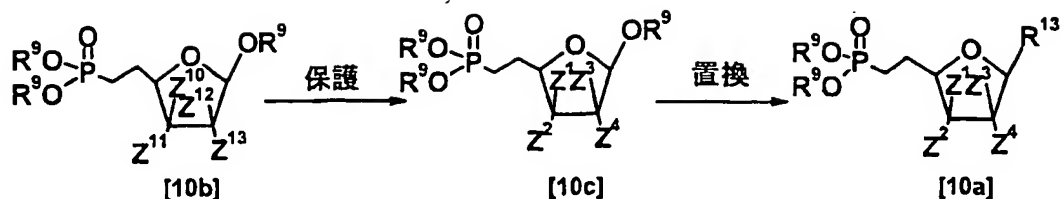
「式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>およびZ<sup>4</sup>は、前記と同様の意味を示す。」

- (a) 一般式 [8 a] の化合物またはその塩は、一般式 [9 a] の化合物またはその塩を用いて、製造法 B (a) の方法に従って、一般式 [10 a] の化合物またはその塩と反応させることにより得ることができる。
- 15

(b) 一般式 [8 b'] の化合物またはその塩は、一般式 [9 c] の化合物またはその塩を用いて、製造法 B (a) の方法に従って、一般式 [10 a] の化合物またはその塩と反応させることにより得ることができる。

- 20 次に、一般式 [10 a] の化合物またはその塩の製造法について説明する。

[製造法 E]



「式中、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Z}^3$ 、 $\text{Z}^4$ 、 $\text{Z}^{10}$ 、 $\text{Z}^{11}$ 、 $\text{Z}^{12}$ および $\text{Z}^{13}$ は、前記と同様の意味を示す。」

- 5 (a) 一般式 [10c] の化合物またはその塩は、一般式 [10b] の化合物またはその塩を用いて、製造法 A (c) の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(b) 一般式 [10a] の化合物またはその塩は、一般式 [10c] の化合物またはその塩を、例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー

- 10 (J. Org. Chem.)、第55巻、第3853-3857頁 (1990年) に記載の方法に準じて置換反応することにより得ることができる。

- この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。
- 20

- この反応において反応に用いられる反応剤は、ラクトールの酸性条件下での置換反応に一般的に使用される反応剤であればよく、例えば、酢酸、無水酢酸などの有機酸および酸無水物；塩化水素ガス、塩酸、臭化水素酸、硫酸、フッ化水素酸などの無機酸；塩素、臭素などのハロゲン化合物；四臭化チタン、クロロトリメチルケイ素などのルイス酸およびチオフェノール、メチルチオトリメチルケイ素などのチオ化合物が挙げられる。その使用量は、一般式 [10c] の化合物ま
- 25



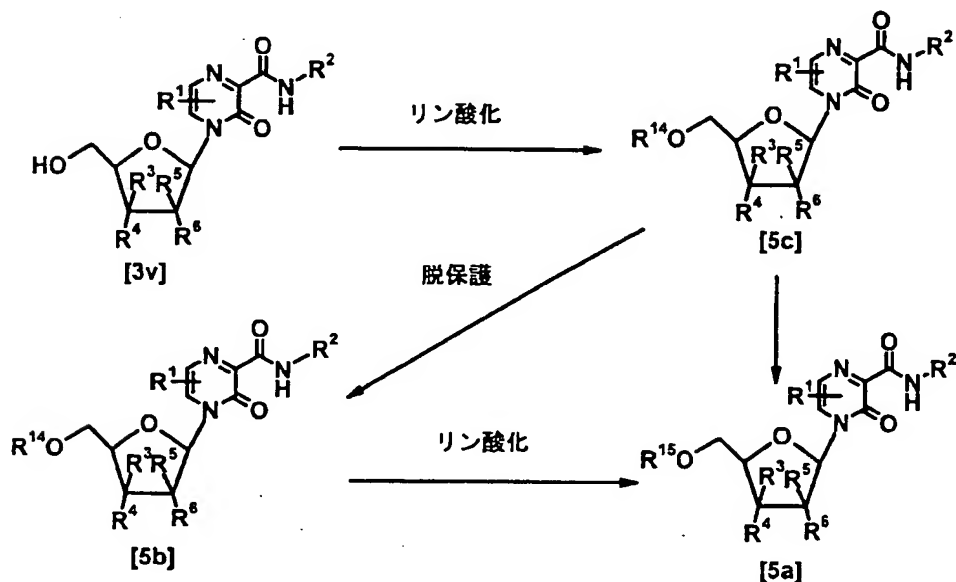
たはその塩に対して、それぞれ、1~20倍モルであればよく、好ましくは、1~10倍モルであればよく、溶媒として使用してもよい。

この反応は、通常、0~200℃、好ましくは、0~100℃で、5分~48時間、好ましくは、30分~24時間実施すればよい。

- 5 一般式 [10b] の化合物は、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・ケミカルコミュニケーション (J. Chem. Soc., Chem. Commun.) 第40-41頁(1989年)に記載された方法に準じて得ることができる。

次に、一般式 [1] で表されるピラジヌクレオチド類似体において、Aが酸素原子である化合物の化学的合成法について説明する。

#### 10 [製造法F]



「式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>は、前記と同様の意味を；R<sup>14</sup>は、保護されてもよいモノリン酸基およびモノリン酸塩化物を；R<sup>15</sup>は、保護されてもよいジリン酸またはトリリン酸基を示す。」

- 15 (a) 一般式 [5c] の化合物またはその塩は、一般式 [3v] の化合物またはその塩を用いて、製造法1の方法に従って反応させることにより得ることができる。
- (b) 一般式 [5b] の化合物またはその塩は、一般式 [5c] の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法に従って反応させることにより得ることができる。

る。

(c) 一般式 [5 a] の化合物またはその塩は、一般式 [5 b] の化合物またはその塩を、例えば、ケミカル・レビュー (Chem. Rev.)、第100巻、第2047-2059頁 (2000年) ; ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第55巻、第1834-1841頁 (1990年) ; アクタ・バイオキミカ・バイオフィジカ・アカデミア・サイエンチアルム・ハンガリカエ (Acta Biochim. et Biophys. Acad. Sci. Hung.)、第16巻、第131-133頁 (1981年) の方法に準じて、縮合剤の存在下あるいは不存在下、リン酸化剤と反応させることにより得ることができる。

- 10 この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類 ; ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類 ; アセトニトリルなどのニトリル類 ; N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類 ; ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類 ; リン酸トリメチルなどのリン酸エステル類ならびにピリジンなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

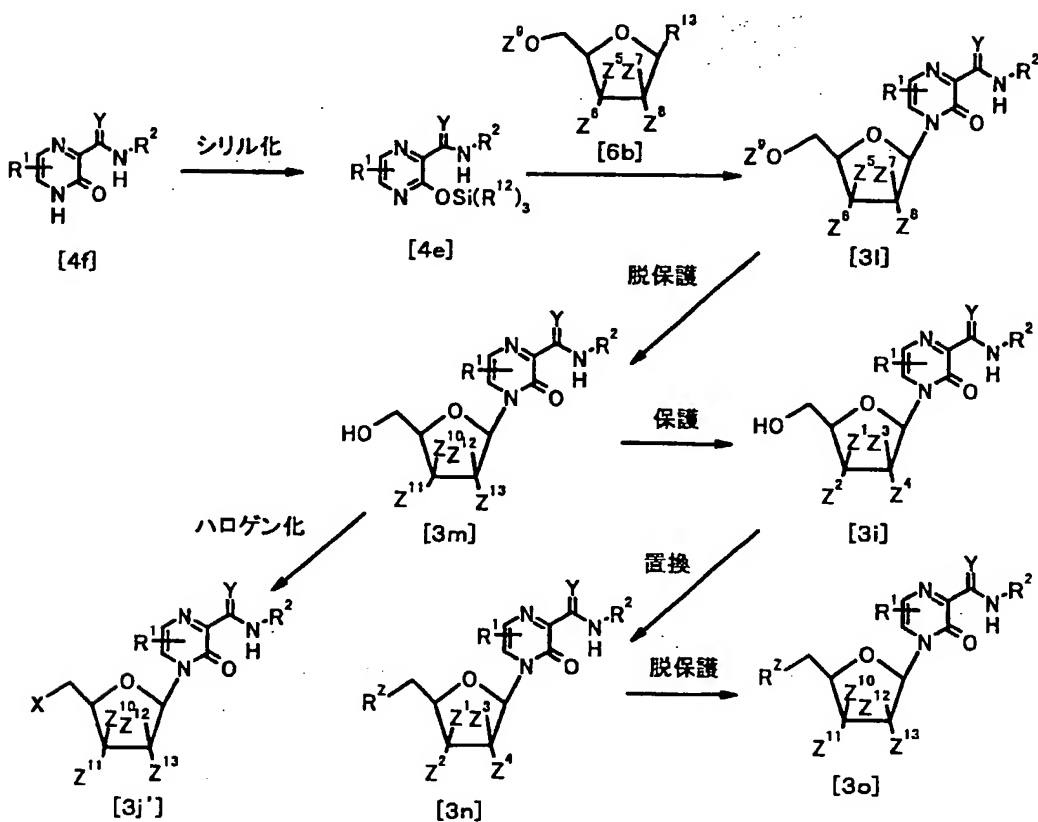
- この反応で用いられるリン酸化剤は、モノリン酸基のリン酸化に一般的に用いられる試薬を使用すればよく、例えば、トリn-ブチルアンモニウムホスフェート  
20 やトリn-ブチルアンモニウムピロホスフェートなどのリン酸塩類が挙げられ、これらは反応系内で製造してもよい。リン酸化剤の使用量は、一般式 [5 b] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1~10倍モルであればよい。縮合剤としては、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、N-メチルイミダゾールなどのイミダゾール類、モルホリン、ジイソプロピルアミンなどのア  
25 ミン類が挙げられ、これらは組み合わせて使用してもよい。縮合剤の使用量は、一般式 [5 b] の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルであればよい。

この反応は、通常、-50~100℃、好ましくは、0~50℃で、1分~72時間、好ましくは、5分~24時間実施すればよい。

(d) 一般式 [5 a] の化合物またはその塩は、一般式 [5 c] の化合物またはその塩を用いて、製造法 F (c) の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(e) 一般式 [5 a] の化合物またはその塩は、一般式 [3 v] の化合物またはその塩を用いて、製造法 1 の方法に従って反応させることにより一般式 [5 c] の化合物またはその塩に導いた後、同じ系内で、引き続いて製造法 F (d) の方法に従って反応させることにより得ることができる。

[製造法 G]



10

「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^Z$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $Z^7$ 、 $Z^8$ 、 $Z^9$ 、 $Z^{10}$ 、 $Z^{11}$ 、 $Z^{12}$ 、 $Z^{13}$  および Y は、前記と同様の意味を示す。」

(a) 一般式 [3 l]、[3 m] および [3 i] の化合物またはそれらの塩は、  
15 一般式 [4 f] の化合物またはその塩を用いて、製造法 A の方法に従って反応さ

せることにより得ることができる。

- (b) 一般式 [3 n] の化合物またはその塩は、一般式 [3 i] の化合物またはその塩を用いて、製造法 4 の方法に従って反応させるか、あるいは、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、第 567～587 頁（社団法人 日本化学会編 1977 年）に記載の方法に準じて、酸または塩基の存在下あるいは非存在下、アルキル化反応に付すことにより得ることができる。

- この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類および水などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。
- 15 この反応で使用されるアルキル化剤としては、例えば、ベンジルブロミドなどのハロゲン化アルキル類；硫酸ジエチルなどのエステル類；ジフェニルジアゾメタンなどのジアゾ化合物類；2-メチルプロペンなどのオレフィン類；ならびにN, N-ジメチルアセタミドジメチルアセタールなどのアミドアセタール類が挙げられる。アルキル化剤の使用量は、一般式 [3 i] の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1.0～2.0 倍モル使用すればよい。

- この反応で使用される酸としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、硫酸などが挙げられる。この反応で使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウムおよび金属ナトリウムなどが挙げられる。酸または塩基の使用量は、
- 25 一般式 [3 i] の化合物に対して等モル以上、好ましくは、1.0～2.0 倍モル使用すればよい。

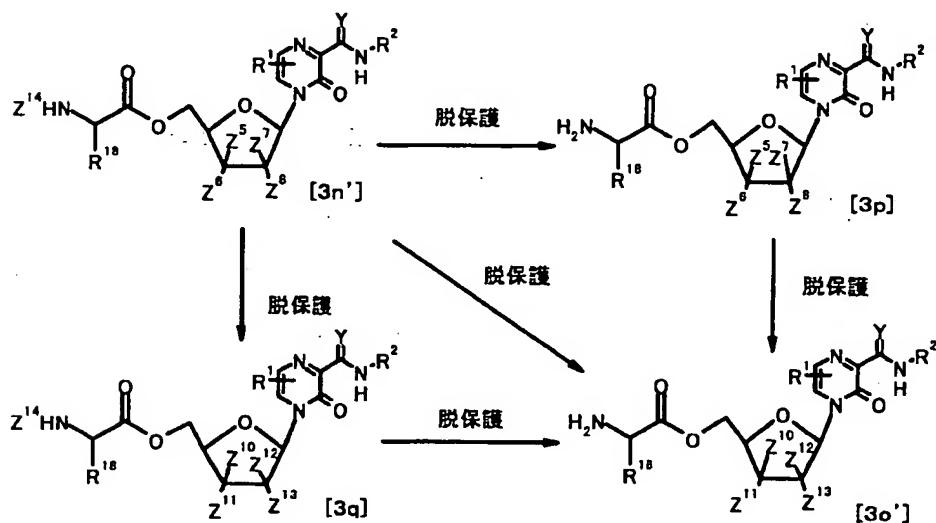
この反応は、通常、0～100℃、好ましくは、20～60℃で5分～24時間、好ましくは、30分～10時間実施すればよい。

(c) 一般式 [3 o] の化合物またはその塩は、一般式 [3 n] の化合物または

その塩を用いて、製造法3の方法に従って反応させることにより得ることができる。

- (d) 一般式 [3 j ' ] の化合物またはその塩は、一般式 [3 m] の化合物またはその塩を用いて、製造法 B (d) の方法に従って反応させることにより得ることができる。

[製造法H]



「式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Z<sup>5</sup>、Z<sup>6</sup>、Z<sup>7</sup>、Z<sup>8</sup>、Z<sup>10</sup>、Z<sup>11</sup>、Z<sup>12</sup>、Z<sup>13</sup>およびYは、前記と同様の意味を；Z<sup>14</sup>は、アミノ基の保護基を；R<sup>18</sup>は、保護されていてもよいアミノ酸残基を示す。」

- (a) 一般式 [3 p] の化合物またはその塩は、一般式 [3 n ' ] の化合物またはその塩を常法、たとえば、プロテクトィブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第3版 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS Third Edition)、セオドラ・ダブリュー・グリーン (Theodora W. Greene) 著、第494  
15 ~653頁 (1999年) に記載の方法に準じて、触媒の存在下あるいは不存在下、脱保護剤を用いて反応させることにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、水；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；エタンチオールおよびチオフェノールなどのチオアルコール類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチ  
20

- レン、クロロホルムおよび1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；ジメチルスルフィドなどのチオエーテル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；硫酸および塩酸などの無機酸；酢酸およびトリフルオロ酢酸などのカルボン酸類；トリフルオロメタンスルホン酸などのスルホン酸類；ニトロメタンなどのニトロアルカン類；ピリジンおよびトリエチルアミンなどの有機塩基などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

- この反応で使用される脱保護剤は、保護されたアミノ基の脱保護に通常使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、たとえば、水素ガス；ギ酸アンモニウム；亜鉛；ナトリウム；ビニルクロロホルメートおよび塩化アセチルなどの酸クロリド類；トリエチルシランおよびトリメチルシリルヨードなどの有機シラン類；トリブチルチンヒドリド；カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；ナトリウムチオメトキシドなどのアルカリ金属チオアルコキシド；2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン；水素化ホウ素ナトリウム；フッ化カリウムおよびヨウ化ナトリウムなどのアルカリ金属塩；三臭化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化ルテニウムおよび塩化亜鉛などのルイス酸；塩酸、臭化水素酸および硫酸などの無機酸；トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸およびパラトルエンスルホン酸などの有機酸；炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムおよび水酸化ナトリウムなどの無機塩基；ピペリジンなどの有機塩基；アンモニアおよびヒドラジンなどのアミン類；メチルリチウムなどの有機リチウム；硝酸二アンモニウムセリウム；過酸化水素、オゾンおよび過マンガン酸などの過酸化物などが挙げられる。脱保護剤の使用量は、一般式〔3 n'〕の化合物またはその塩に対して0.01~1000倍モル、好ましくは、0.1~100倍モルであればよい。

この反応で必要に応じて使用される触媒は、保護されたアミノ基の脱保護に通常使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、たとえば、パラジ

- ウムー炭素などのパラジウム触媒；ロジウム；ラネーニッケル並びに酸化白金（IV）などが挙げられる。たとえば、パラジウムー炭素およびラネーニッケルの使用量は、重量比で一般式〔3 n'〕の化合物またはその塩に対して、0.01～10倍、好ましくは、0.01～5倍であればよい。パラジウムー炭素およびラネーニッケルを除く触媒の使用量は、一般式〔3 n'〕の化合物またはその塩に対して、0.01～10倍モル、好ましくは、0.01～5倍モルであればよい。

この反応は、通常、 $-80 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0 \sim 160^{\circ}\text{C}$ で、1分～48時間、好ましくは、5分～12時間実施すればよい。

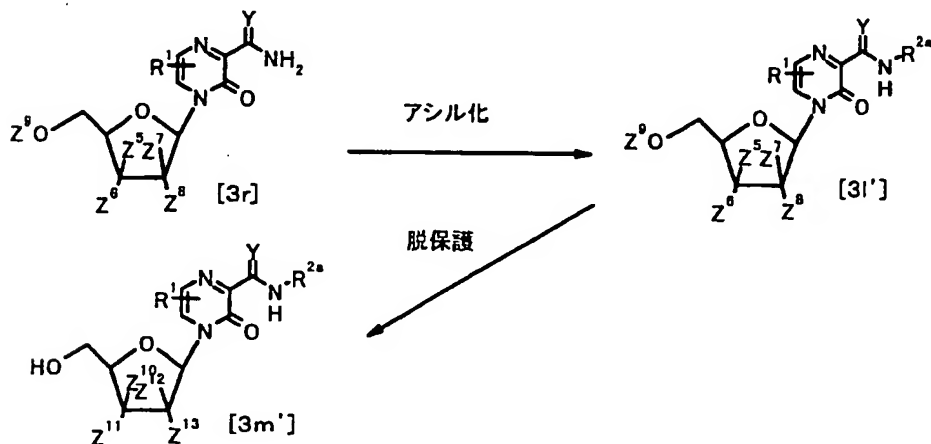
- (b) 一般式〔3 o'〕の化合物またはその塩は、一般式〔3 p〕の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(c) 一般式〔3 q〕の化合物またはその塩は、一般式〔3 n'〕の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法に従って反応させることにより得ることができる。

- (d) 一般式〔3 o'〕の化合物またはその塩は、一般式〔3 q〕の化合物またはその塩を用いて、製造法H（a）の方法に従って反応させることにより得ることができる。

- (e) 一般式〔3 o'〕の化合物またはその塩は、一般式〔3 n'〕の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法もしくは製造法H（a）の方法に従って反応させることにより得ることができる。

#### 〔製造法 I〕

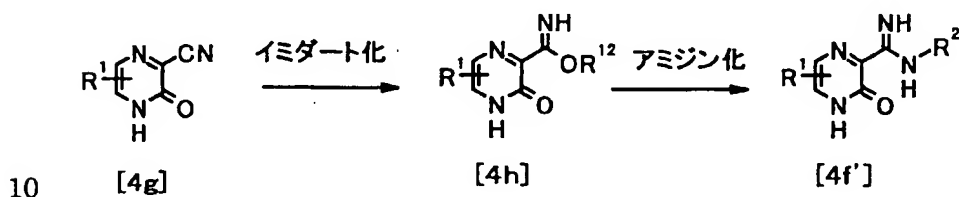


「式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $Z^7$ 、 $Z^8$ 、 $Z^9$ 、 $Z^{10}$ 、 $Z^{11}$ 、 $Z^{12}$ 、 $Z^{13}$ およびYは、前記と同様の意味を示す。」

(a) 一般式 [3 l'] の化合物またはその塩は、一般式 [3 r] の化合物またはその塩を用いて、製造法 4 の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(b) 一般式 [3 m'] の化合物またはその塩は、一般式 [3 l'] の化合物またはその塩を用いて、製造法 3 の方法に従って反応させることにより得ることができる。

〔製造法 J.〕



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^{12}$ は、前記と同様の意味を示す。」

(a) 一般式 [4 h] の化合物またはその塩は、たとえば、新実験化学講座、第 14 巻、第 1599～1602 頁 (1978 年) に記載の方法に準じて、一般式 [4 g] の化合物またはその塩を酸触媒もしくは塩基の存在下あるいは非存在下、アルコール類  
15 と反応させることにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレング  
20 リコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ならびにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応で使用されるアルコール類としては、たとえば、メタノール、エタノール、フェノールなどが挙げられる。この反応で使用されるアルコール類の使用  
25 量は、一般式 [4 g] の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、



また、溶媒として用いてもよい。

この反応で使用される酸触媒としては、ニトリルのイミダート化に一般的に用いられる試薬を用いればよく、たとえば、塩化水素などが挙げられる。この反応で使用される酸触媒の使用量は、一般式〔4 g〕の化合物またはその塩に対して、

- 5 0.1倍モル以上であればよい。

この反応で使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムフェノキシドなどの金属アルコキシド類が挙げられ、これらは反応系内で製造してもよい。この反応で使用される塩基の使用量は、一般式〔4 g〕の化合物またはその塩に対して、0.01倍モル以上であればよく、

- 10 好ましくは、1.0～5.0倍モルであればよい。

この反応は、通常、 $-78\sim 170^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-40\sim 120^{\circ}\text{C}$ で、1分～72時間、好ましくは、5分～24時間実施すればよい。

(b) 一般式〔4 f'〕の化合物またはその塩は、たとえば、新実験化学講座、第14巻、第1614～1617頁(1978年)に記載の方法に準じて、一般式〔4 h〕の化

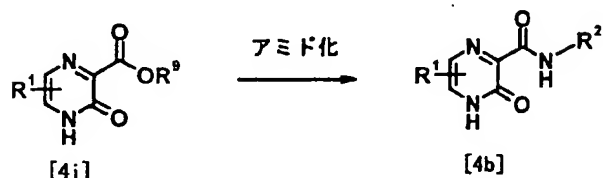
- 15 合物またはその塩を試薬と反応させることにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレング  
20 リコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ならびにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

- 25 この反応で使用される試薬としては、イミダートのアミジン化に一般的に用いられる試薬を用いればよく、たとえば、アンモニアガス、アンモニア性アルコール溶液、アンモニア水、塩化アンモニウムなどの酸アンモニウム塩、グリシンエチルエステルなどの保護されていてもよいアミノ酸もしくはその塩が挙げられる。この反応で使用される試薬の使用量は、一般式〔4 h〕の化合物またはその塩に対して、等モル以上であればよく、また、溶媒として用いてもよい。

この反応は、通常、 $-78 \sim 170^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0 \sim 120^{\circ}\text{C}$ で、1分～72時間、好ましくは、5分～24時間実施すればよい。

〔製造法K〕



- 5 「式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^9$ は、前記と同様の意味を示す。」

一般式〔4b〕の化合物またはその塩は、一般式〔4i〕の化合物またはその塩を触媒の存在下あるいは不存在下、カルボン酸エステルおよびアンモニアまたは一級アミンなどのアミン類との縮合反応に付すことによって得ることができる。

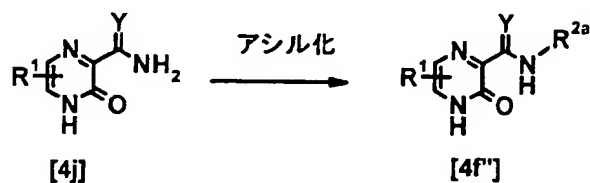
この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば

- 10 特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、芳香族カルボン酸エステルおよびアミン類との縮合反応に通常、使用される試薬および条件で実施すればよく、ここで用いるアミン類としては、好ましくは、アンモニアガス、
- 15 液体アンモニア、アンモニア水などのアンモニア、L-アスパラギン酸ジエチルエステルなどの一級アミンを使用すればよく、これらの使用量は、一般式〔4i〕の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上であればよい。また、これらの試薬は、溶媒として使用してもよい。この反応に必要なに応じて使用される触媒としては、塩化アンモニウムなどの酸アンモニウム塩；トリエチルアミン、
- 20 ナトリウムメトキシドおよびブチルリチウムなどの塩基；ならびにナトリウムアミドなどのアルカリ金属アミドが挙げられ、触媒の使用量は、一般式〔4i〕の

化合物またはその塩に対して、0.01～100倍モル、好ましくは、0.01～20倍モルであればよい。

この反応は、通常、 $-100\sim 250^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-78\sim 100^{\circ}\text{C}$ で、1分～72時間、好ましくは、30分～50時間実施すればよい。

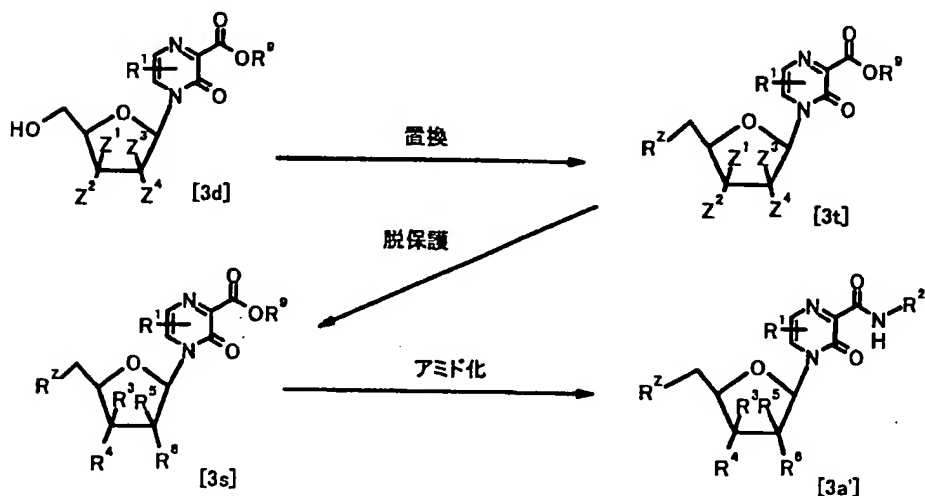
#### 5 [製造法L]



「式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ およびYは、前記と同様の意味を示す。」

一般式[4f'']の化合物またはその塩は、一般式[4j]の化合物またはその塩を用いて、製造法4の方法に従って反応させることにより得ることができる。

#### 10 [製造法M]



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 、 $R^Z$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $Z^4$ は、前記と同様の意味を示す。」

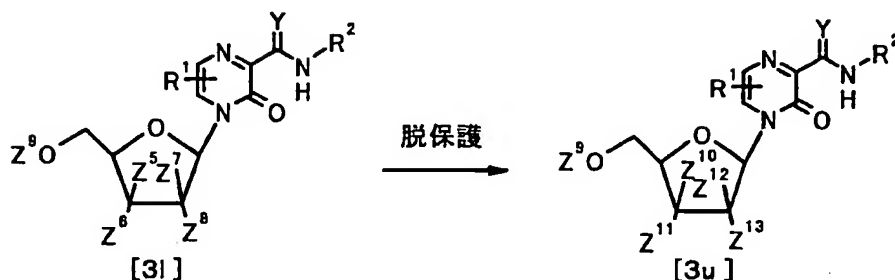
(a) 一般式[3t]の化合物またはその塩は、一般式[3d]の化合物またはその塩を用いて、製造法G(b)の方法に従って反応させることにより得ることができる。

(b) 一般式[3s]の化合物またはその塩は、一般式[3t]の化合物またはその塩を用いて、製造法3の方法に従って反応させることにより得ることができる。

る。

(c) 一般式 [3 a'] の化合物またはその塩は、一般式 [3 s] の化合物またはその塩を用いて、製造法 K の方法に従って反応させることにより得ることができる。

# 5 [製造法 N]



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $Z^7$ 、 $Z^8$ 、 $Z^9$ 、 $Z^{10}$ 、 $Z^{11}$ 、 $Z^{12}$ 、 $Z^{13}$  および Y は、前記と同様の意味を示す。」

一般式 [3 u] の化合物またはその塩は、一般式 [3 l] の化合物またはその塩を用いて、製造法 3 の方法に従って反応させることにより得ることができる。

また、上記した製造法における化合物において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体も使用することができ、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶も使用することができる。また、反応終了後、反応目的物は単離せずに、そのまま、つぎの反応に

15 用いてもよい。

また、上記した製造法における化合物において、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらの基を通常のプロテクト基で保護しておき、反応後、自公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

一般式 [1] の化合物またはその塩は、抽出、晶出および／またはカラムクロマトグラフィーなどの常法に従って単離精製または再結晶することができる。

本発明の化合物を医薬品として用いる場合および本発明の剤は、通常のプロテクト剤化に使用される製剤用担体を用いて通常の方法に従い、製剤組成物として調製することができる。担体としては、通常のプロテクト剤に汎用される各種の担体、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤または界面活性剤等を

25 使用することができる。

これらの投与形態は、特に限定されず、治療目的に応じて適宜選択することができる。具体的には、注射剤、坐剤、外用剤(軟膏剤、貼付剤等)等の非経口剤；エアゾール剤等；錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、丸剤、懸濁剤、シロップ剤、乳剤等の経口剤を挙げることができる。

5 前記各種薬剤は、通常の方法により製剤化することができる。

錠剤、散剤、細粒剤または顆粒剤等の経口用固形製剤の形態に成形するに際しては、担体として、例えば、賦形剤(乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、無水第二リン酸カルシウム、アルギン酸等)；結合剤(単シロップ、ブドウ糖液、デンプン溶液、ゼラチン

- 10 溶液；、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース並びにこれらの水および／またはエタノール溶液等)；崩壊剤(デンプン、アルギン酸、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム等)；放出制御剤(高級脂肪酸、高級脂肪族アルコール、カカオ脂、水素添加油、水溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子等)；吸収促進剤(第4級アンモニウム塩、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノオレエート等の界面活性剤等)；吸着剤(デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、コロイド状ケイ酸等)；滑沢剤(精製タルク、ステアリン酸塩、ケイ酸類、ポリエチレングリコール等)を使用することができる。

錠剤は、必要に応じ、通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、胃溶性被覆錠、腸溶性被覆錠または水溶性フィルムコーティング錠とする

25 ことができる。

カプセル剤は、上記で例示した各種の担体と混合し、硬質ゼラチンカプセルまたは軟質カプセル等に充填して調製することができる。

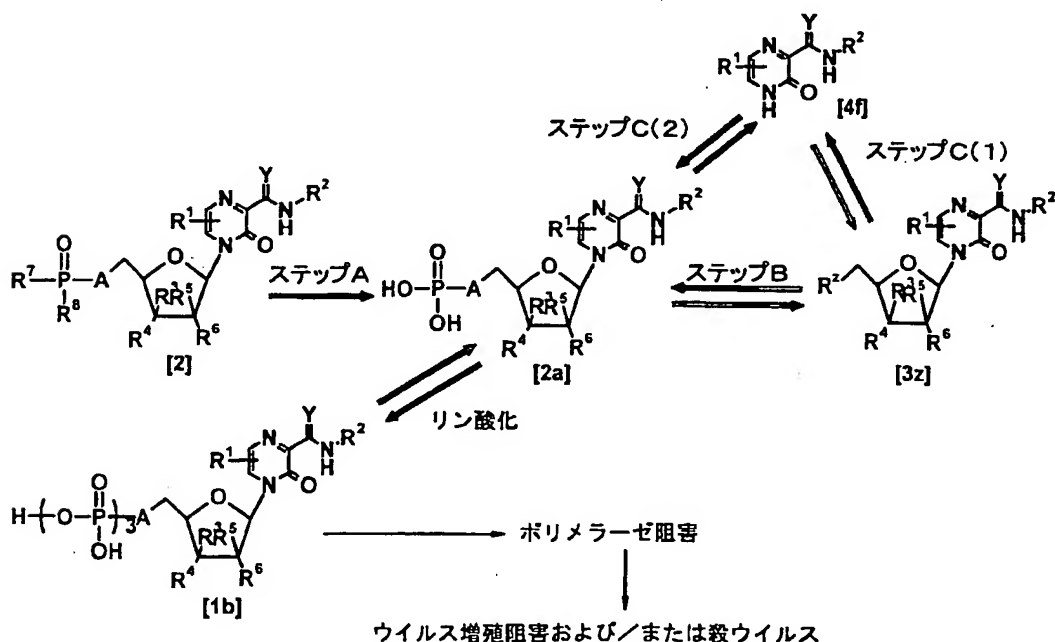
液体製剤は、水性または油性の懸濁液、溶液、シロップまたはエリキシル剤であることができ、これらは通常の添加剤を用いて常法に従い、調製することができ

きる。

注射剤の形態に成形するに際しては、担体として、例えば、希釈剤(水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール等)；pH調整剤または緩衝剤(クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、およびこれらの塩；硫酸、水酸化ナトリウム等)；安定化剤(ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸、チオ乳酸等)を使用することができる。なお、この場合、等張性の溶液を調整するに十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトールまたはグリセリンを医薬製剤中に含有することができ、通常の溶解補助剤、無痛化剤または局所麻酔剤等を添加することもできる。

- 10 また投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができ、通常成人に対しては、経口または非経口（例えば、注射、点滴および直腸部位への投与など）的投与により、1日、0.1～1000mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

本発明のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法は、次の過程を経ることを特徴とする。



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^Z$ 、AおよびYは、前記と同様の意味を示す。」

ステップA：一般式〔2〕で表されるピラジヌクレオチド類似体またはその塩が生体内で変換され、一般式〔2 a〕で表される化合物またはその塩に変換される。

5 ステップB：一般式〔3 z〕で表されるピラジヌクレオシド類似体またはその塩が生体内で変換され、一般式〔2 a〕で表される化合物またはその塩に変換される。

ステップC：（１）一般式〔3 z〕で表されるピラジヌクレオシド類似体またはその塩が生体内のヌクレオシダーゼ等の酵素で変換され、一般式〔4 f〕となった後、（２）生体内のホスホリボシルトランスフェラーゼ等の酵素で変換され、  
10 一般式〔2 a〕で表される化合物またはその塩に変換される。

さらに、ステップB、ステップC（１）およびステップC（２）については、その逆の変換も生体内で起こる。

上記ステップで生成した一般式〔2 a〕で表される化合物またはその塩が、更に生体内でヌクレオチドキナーゼ〔アドバンスィズ・イン・アンチバイラル・ドラッグ・デザイン（Advances in Antiviral Drug Design）、第2巻、第167-172  
15 頁（1996年）〕等の酵素で変換され、一般式〔1 b〕で表される化合物（ピラジヌクレオチド・トリリン酸体）またはその塩となり、ウイルスポリメラーゼを阻害することによりウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス作用が発揮される。さらに、この逆の変換も生体内で起こる。

20 また、上記のステップにおいてYがイミノ基である化合物については生体内で酸素原子である化合物への変換が行われ、薬理効果を発揮する。

#### 実施例

次に、本発明を試験例で説明するが本発明はそれら限定されるものではない。

なお、試験例中、化合物Aは、実施例29で得られた化合物であり、4-  
25 [(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミドを；化合物Bは、参考例7で得られた化合物であり、6-クロロ-4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミドを；各結果の表中の化合物は、各参考例・実施例で得られ

た生成物を意味する。

#### 試験例 1

##### [細胞内リン酸化合物の検出]

- 55cm<sup>2</sup>の培養皿上で単層培養したMDCK細胞に、ピラジン環2位<sup>14</sup>C標識化合物：6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-[2-<sup>14</sup>C]ピラジンカルボキサミドを添加したE'-MEM培養液（1%牛血清アルブミン、3%ビタミン溶液含有）5mLを加えた。35℃、5%CO<sub>2</sub>条件下で20時間培養後、細胞画分より66.6%アセトニトリル溶液で6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-[2-<sup>14</sup>C]ピラジンカルボキサミドおよび変換化合物を抽出した。抽出溶液を凍結乾燥濃縮し、以下のHPLC分析条件で分析を実施した。

その結果、モノリン酸体（参考例15の化合物：回収時間；23.3分）およびトリリン酸体（参考例16の化合物：回収時間；34.0分）を検出した。

##### HPLC 分析条件

##### 機器

- 15       ポンプ：HITACHI L-6200  
          検出器：HITACHI L-4000  
          放射能検出器：Packard FLO-ONE500

##### 分析条件

- 20       分離カラム：Develosil ODS-MG-5（4.6×250mm）  
          移動相A：0.2M TEAA, pH6.6  
          移動相B：10%アセトニトリル, 0.2M TEAA pH6.6  
          混合比：0-10分；B 5%  
                  10-35分；B 5-75%（直線的）  
                  35-50分；B 75%

#### 25 試験例 2

##### [細胞内脱保護基化合物の検出]

ハンクス液に懸濁したMDCK細胞に、実施例2の化合物を添加後、37℃で1時間インキュベートした後、シリコン油（KF-99）に重層し、4℃で遠心した。沈査の細胞画分を以下に記載した移動相に懸濁・凍結融解した液について、以下のHPLC



分析条件にて分析を実施した。

その結果、脱保護基化合物であるモノリン酸体（回収時間；14.3分）を検出した。

#### HPLC分析条件

#### 5 機器

ポンプ：HITACHI L-6000

検出器：HITACHI L-7500

#### 分析条件

分離カラム：Develosil ODS-MG-5 (4.6×250mm)

10 移動相：0.02M リン酸緩衝液，pH3.0

#### 試験例3-1

[ポリメラーゼ阻害試験（インフルエンザウイルス）]

インフルエンザウイルス粒子を溶解溶液（100mM Tris-HCl pH8、100mM KCl、5mM MgCl<sub>2</sub>、1.5mM DTT、5%Glycerol、1.5%TritonN101、1%LPC）で処理したもの  
 15 をポリメラーゼ粗酵素として用いた。反応緩衝液（100mM Tris-HCl pH8.0、100mM KCl、5mM MgCl<sub>2</sub>、1mM DTT、0.25%TritonN101、0.25mM ApG、0.1mM ATP、0.05mM CTP、0.05mM UTP、0.0005mM GTP、<sup>32</sup>P-GTP、粗酵素）に各種濃度の試験化合物を添加し、30℃で60分インキュベーションした。次いで、10%トリクロロ酢酸（TCA）を添加し、氷中に60分間保持後、GF/C フィルター上に滴下し、  
 20 %TCAにて洗浄した。フィルターを乾燥し、シンチレーションカクテルを加え、液体シンチレーションカウンターにて放射能活性を測定し、試験化合物非添加群を100%として、50%阻害濃度で表わした。結果を表1に示す。

[表1]

25	化合物	50%阻害濃度（μM）
	参考例16	0.14
	参考例17	0.33
	参考例22	0.076

参考例23            0.25

参考例25            28

### 試験例 3 - 2

#### 5 [ポリメラーゼ阻害試験 (C型肝炎ウイルス (HCV) )]

HCVポリメラーゼは、NS5B領域を大腸菌で生産させたものを試験に用いた。

RNA templateは、HCV 3'領域の配列を in vitro 転写法により調製し、試験に用いた。

反応緩衝液 (20mM Tris-HCl pH8.0、0.05mM MnCl<sub>2</sub>、1mM DTT、20Units

- 10 RNase inhibitor、[ $\alpha$ -<sup>32</sup>P]GTP、各々0.05mMのATP、CTP、UTPおよび2  $\mu$ g/mL RNA template) に各種濃度の試験化合物を添加し、30℃で2時間インキュベーションした。次いで10%TCAを加え、反応を停止後、DE81フィルター上に滴下し、5%TCAにて洗浄した。フィルターを乾燥し、シンチレーションカクテルを加え、液体シンチレーションカウンターにて放射能活性を測定し、試験化合物非添加群
- 15 を100%として、50%阻害濃度で表わした。結果を表1-2に示す。

[表 1 - 2]

	化合物	50%阻害濃度 ( $\mu$ M)
20	参考例16	0.75
	参考例17	2.7
	参考例22	0.088
	参考例23	2.2
	参考例25	1.6

25

### 試験例 3 - 3

#### [ヒトRNAポリメラーゼ阻害試験]

ヒトRNAポリメラーゼは、Hela細胞核抽出液 (Promega社) を試験に用いた。

DNA templateは、pCMP scriptを制限酵素で切断し、精製した後、試験に用いた。

反応緩衝液 (Hela細胞核抽出液、3mM  $\text{MgCl}_2$ 、各々0.4mMのATP、UTP、CTP、0.016mM GTP、16  $\mu\text{g/mL}$  DNA template、0.4mCi/mL [ $\alpha$ - $^{32}\text{P}$ ]GTP) に各種濃度の試験化合物を添加し、30℃で1時間インキュベーションした。反応終了後、反応液をDE81フィルターに滴下し、5% $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  溶液にて30分3回、更に蒸留水で15分1回洗浄した。フィルターを乾燥し、シンチレーションカクテルを加え、液体シンチレーションカウンターにて放射能活性を測定し、試験化合物非添加群を100%として、50%阻害濃度で表わした。結果を表1-3に示す。

[表1-3]

10	化合物	50%阻害濃度 ( $\mu\text{M}$ )
	参考例16	>200
	参考例17	>200
	参考例22	>200
15	参考例23	>200
	参考例25	>200

## 試験例4

## [抗インフルエンザ作用]

20 6穴の培養プレート中で十分増殖したMDCK細胞にインフルエンザウイルスA/PR/8/34株を70PFU/穴で感染させる。60分後に感染液を除去し、100  $\mu\text{g/mL}$ の試験化合物を含有させた0.6%アガーノーブル、1%牛血清アルブミンおよび3  $\mu\text{g/mL}$ アセチルトリプシンを含むE'-MEM培養液を添加し、十分に凝固後、倒置して、35℃、湿度100%および5% $\text{CO}_2$ の条件下で3日間培養した。培養終了後、1

25 %ニュートラルレッドにて生細胞染色し、10%ホルマリンにて細胞を固定後、流水にて寒天培地を除き、プラーク数を数えた。プラーク抑制率は、試験化合物非添加の対照と比較して百分率で表した。その結果を表2に示す。

[表 2]

	化合物	抑制率 (%)
5	参考例7	42
	参考例12	78
	実施例2	100
	実施例6	100
	実施例11	24
10	実施例22	33
	実施例29	100
	実施例31	44
	実施例32	100

## 15 試験例 5

## [抗BVDV作用]

6穴の培養プレート中で十分増殖したMDBK細胞にウシ下痢症ウイルス (BVDV) NADL株を70PFU/穴で感染させる。60分後に感染液を除去し、100  $\mu$ g/mLの試験化合物を含有させた5%ウマ血清および1%寒天 (SeaPlaque Agar) を含む試験培養液

- 20 (E' -MEM) を添加し、十分に凝固後、37℃、湿度100%および5%CO<sub>2</sub>の条件下で3日間培養した。培養終了後、試験プレートを3%ホルムアルデヒド溶液で固定し、流水で寒天培地を除いた後、1%クリスタルバイオレット溶液で染色し、プラーク数を数えた。プラーク抑制率は、試験化合物非添加の対照と比較して百分率で表した。その結果を表3に示す。

[表 3]

	化合物	抑制率 (%)
5	実施例2	100
	実施例4	68
	実施例6	57
	実施例29	100
	実施例32	100
10		

## 試験例 6

[化合物Aを投与したマウス肝臓内各リン酸体の確認試験]

化合物Aを300mg/kgの用量でマウスに尾静脈内投与した。投与30分後、肝臓1.6gを摘出し、氷冷下、 $-20^{\circ}\text{C}$ に冷却した70%メタノール22.5mLを加えながらすりつぶし、化合物Aおよびリン酸体を抽出した。4 $^{\circ}\text{C}$ で10分間遠心分離した抽出液の上澄み10mLをメタノール12mL、1.0Mおよび0.005M KCl 12mLで前処理した固相抽出カートリッジ (Varian BOND ELUT SAX HF 2g/12mL ; 0.01M~1.0M KClで溶出) を用いて下記の条件で精製した。

0.05M KCl No. 3溶出液5mLに含まれるリン酸体とモノリン酸体合成品 (参考例 30 で得られた化合物) は、HPLC条件に記載のHPLC分析 (HPLC-1) においてHPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。また、0.5M KCl No. 1溶出液5mLに含まれるリン酸体とジリン酸体合成品 (参考例 31 で得られた化合物) は、HPLC条件に記載のHPLC分析 (HPLC-2) において、HPLC保持時間が一致した。さらに、0.5M KCl No. 2溶出液5mLに含まれるリン酸体とトリリン酸体合成品 (参考例 22 の化合物) は、HPLC条件に記載のHPLC分析 (HPLC-3) において、HPLC保持時間が一致した。

上記の0.05M KCl No. 3溶出液4mLに0.5 MTris-HCl (pH8.0) 0.5mLおよび0.1M  $\text{MgCl}_2$  0.5mL、次いで仔ウシ腸製アルカリホスファターゼ (EC3.1.3.1., 20U/mL) 0.5mLを加え、37 $^{\circ}\text{C}$ で1時間インキュベートした。同様に、上記の0.5M KCl No. 1

- 溶出液4mLに、0.5M Tris-HCl (pH8.0) 0.5mLおよび0.1M  $MgCl_2$  0.5mL、次いで仔ウシ腸製アルカリホスファターゼ (EC3.1.3.1., 20U/mL) 0.5mLを加え、37°Cで1時間インキュベートした。また同様に、上記の0.5M KCl No.2溶出液1.6mLに0.5M Tris-HCl (pH8.0) 0.2mLおよび0.1M  $MgCl_2$  0.2mL、次いで仔ウシ腸製アルカリホスファターゼ (EC3.1.3.1., 20U/mL) 0.1mLを加え、37°Cで1時間インキュベートした。

- HPLC条件に記載のHPLC分析 (HPLC-4) で0.05M KCl No.3溶出液中のモノリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と化合物AのHPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。同様に、HPLC条件に記載のHPLC分析 (HPLC-4) において、0.5M KCl No.1溶出液中のジリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と化合物AのHPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。また同様に、HPLC条件に記載のHPLC分析 (HPLC-4) において、0.5M KCl No.2溶出液中のトリリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と化合物AのHPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。
- 15 以上の結果より、化合物Aがモノリン酸体、ジリン酸体およびトリリン酸体へ生体内変換されることを確認した。

#### 固相抽出カートリッジによる精製条件

洗浄：下記の3溶媒にて順に洗浄を行った。

- 水 (氷冷) 12mL
- 20 60%メタノール (氷冷) 12mL
- 水 (氷冷) 12mL

溶出：下記の濃度条件で順に溶出を行った。(溶出は5mLを単位として行った。×2、×3は、各濃度で5mLを2回、3回溶出させたことを意味し、各々フラクションを順にNo.1溶出液、No.2溶出液、No.3溶出液とする。)

- 25 0.01M KCl (5mL×2)
- 0.05M KCl (5mL×3)
- 0.1M KCl (5mL×3)
- 0.5M KCl (5mL×2)
- 1.0M KCl (5mL×2)

## HPLC分析条件

## HPLC-1

カラム : 4.6×250mm 野村化学 Develosil ODS-MG-5

移動相 : 0.02Mリン酸緩衝液 (pH7.0)

5 検出 : UV200-400nm

## HPLC-2

カラム : 4.6×250mm Whatman Partisil 10-SAX

移動相 : 0.2M リン酸緩衝液 (pH3.5)

検出 : UV200-400nm

10 HPLC-3

カラム : 4.6×250mm Whatman Partisil 10-SAX

移動相 : 0.6Mリン酸緩衝液 (pH3.5)

検出 : UV200-400nm

## HPLC-4

15 カラム : 4.6×250mm 野村化学 Develosil ODS-MG-5

移動相 : 2%アセトニトリル 0.02Mリン酸緩衝液 (pH5.0)

検出 : UV200-400nm

## 使用した測定機器

Diode Array Detector Agilent 1100 Series

20 Quaternary Pump Agilent 1100 Series

Autosampler Agilent 1100 Series

ChemStation Agilent 1100 Series

## 試験例 7

[経口投与後のマウス血漿中における化合物Aの濃度測定]

25 一群2匹よりなるマウス (ICR) に、試験化合物を1回経口投与し、投与30分後に採血した。遠心分離した血漿200 $\mu$ Lにアセトニトリル400 $\mu$ Lを加え、遠心分離により沈殿したタンパク質を除去した。得られた上清を減圧下に濃縮した後、下記の条件のHPLCにより化合物Aの血漿中濃度を測定した。結果を表4に示す。

## HPLC条件

カラム：Develosil ODS-MG-5, 4.6×250mm(野村化学)

ガードカラム：Develosil ODS-MG-5, 4.6×10mm(野村化学)

検出：UV 350nm

移動相：2%アセトニトリル 0.02Mリン酸緩衝液 (pH 5.0)

## 5 測定機器

検出器：Shimazu SPD-6A

ポンプ：HITACHI L-6000

[表 4]

10	試験化合物	投与量	化合物Aの血漿中濃度
		mg/kg	μg/mL
	参考例4	200	0.2
	実施例17	50	1.6
15	実施例19	50	3.5
	実施例21	50	0.4
	実施例22	50	3.1
	実施例28	50	0.3
	実施例34	50	12.5
20	実施例36	41	5.7

## 試験例 8

[経口投与後のマウス血漿中における化合物Bの濃度測定]

一群2匹よりなる I C R マウスに参考例 6 の化合物200mg/kgを1回経口投与し、

- 25 投与30、60分後にそれぞれ採血し、試験例 7 と同様の操作を行い、HPLCにより化合物Bの濃度を測定した。結果を表 5 に示す。

## HPLC条件

カラム：Develosil ODS-MG-5, 4.6×250mm, (野村化学)

ガードカラム：Develosil ODS-MG-5, 4.6×10mm, (野村化学)



検出波長：UV350nm

移動相：5%アセトニトリル0.04Mリン酸緩衝液 (pH6.0)

[表 5]

5	試験化合物	化合物Bの血漿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	
		30分後	60分後
	参考例6	1.6	4.6

#### 10 試験例 9

[3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド添加時の細胞内リン酸化合物の検出]

- 55cm<sup>2</sup>の培養皿上で単層培養したMDCK細胞に3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド (最終濃度5000 $\mu\text{M}$ ) を添加したE'-MEM培養液 (1%牛血清アルブミン、3%ビタミン溶液含有) 5mLを加え、37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下で24時間培養した。
- 15 氷冷下、細胞画分に-20℃に冷却した70%メタノール1mLを加え、3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド、化合物Aおよびリン酸体を抽出した。4℃で10分間遠心分離した抽出液の上澄み0.7mLをメタノール1mL、1.0Mおよび0.005M KCl 1mLで前処理した固相抽出カートリッジ (Varian BOND ELUT SAX HF 100mg/1mL ;
- 20 0.01M~1.0M KCl で溶出) を用いて下記の条件で精製した。

- 0.05M KCl 溶出液1mLに含まれるリン酸体とモノリン酸体合成品 (参考例30で得られた化合物) は、HPLC分析 (HPLC-5) において、HPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。また、0.25M KCl 溶出液1mLに含まれるリン酸体とジリン酸体合成品 (参考例31で得られた化合物) は、HPLC分析 (HPLC-6) において、
- 25 HPLC保持時間が一致した。さらに、0.5M KCl 溶出液1mLに含まれるリン酸体とトリリン酸体合成品 (参考例22で得られた化合物) は、HPLC分析 (HPLC-6) において、HPLC保持時間が一致した。

上記の各 KCl 溶出液0.8mLに0.5M Tris-HCl (pH8.0) 0.1mLおよび0.1M MgCl<sub>2</sub> 0.1mLを加え、そのうち0.8mLを分取し、仔ウシ腸製アルカリホスファターゼ

(EC3. 1. 3. 1., 20U/mL) 0.08mLを加え、37℃で1時間インキュベートした。

HPLC分析 (HPLC-7) において、0.05M KCl 溶出液中のモノリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と化合物AのHPLC保持時間が一致した。さらに、

- HPLC分析 (HPLC-8) において、新たに生成した化合物と化合物AのUVスペクトラムが一致した。同様に、HPLC分析 (HPLC-7) において、0.25M KCl 溶出液中のジリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と化合物AのHPLC保持時間が一致した。さらに、HPLC分析 (HPLC-8) において、新たに生成した化合物と化合物AのUVスペクトラムが一致した。また同様に、HPLC分析 (HPLC-7) において、0.5M KCl 溶出液中のトリリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と、
- 10 化合物AのHPLC保持時間が一致した。

以上の結果より、3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミドが化合物A、モノリン酸体 (参考例30で得られた化合物)、ジリン酸体 (参考例31で得られた化合物) およびトリリン酸体 (参考例22で得られた化合物) へ細胞内変換されることを確認した。

15 固相抽出カートリッジによる精製条件

洗浄：下記の3溶媒にて順に洗浄を行った。

水 (氷冷) 1mL

60%メタノール (氷冷) 1mL

水 (氷冷) 1mL

20 溶出：下記の濃度条件で順に溶出を行った。(溶出は1mLを単位とした)

0.01M KCl (1mL)

0.05M KCl (1mL)

0.1M KCl (1mL)

0.25M KCl (1mL)

25 0.5M KCl (1mL)

1.0M KCl (1mL)

HPLC分析条件

HPLC-5

カラム：4.6×250mm 野村化学 Develosil ODS-MG-5

移動相 : 0.02Mリン酸緩衝液 (pH7.0)

検出 : UV200-400nm

使用した測定機器

Diode Array Detector Agilent 1100 Series

5 Quaternary Pump Agilent 1100 Series

Autosampler Agilent 1100 Series

ChemStation Agilent 1100 Series

#### HPLC-6

カラム : 4.6×250mm Whatman Partisil 10-SAX

10 移動相 : 0.75M リン酸緩衝液 (pH3.5)

検出 : UV350nm

使用した測定機器

Shimadzu SPD-6A UV Spectrophotometric Detector

HITACHI L-6000 Pump

#### 15 HPLC-7

カラム : 4.6×250mm 野村化学 Develosil ODS-MG-5

移動相 : 5%アセトニトリル 0.02Mリン酸緩衝液 (pH5.0)

検出 : UV350nm

使用した測定機器

20 Shimadzu SPD-6A UV Spectrophotometric Detector

HITACHI L-6000 Pump

#### HPLC-8

カラム : 4.6×250mm 野村化学 Develosil ODS-MG-5

移動相 : 2%アセトニトリル 0.02Mリン酸緩衝液 (pH5.0)

25 検出 : UV200-400nm

使用した測定機器

Diode Array Detector Agilent 1100 Series

Quaternary Pump Agilent 1100 Series

Autosampler Agilent 1100 Series

ChemStation Agilent 1100 Series

試験例 10

[化合物A添加時の細胞内トリリン酸化合物の検出]

- 55cm<sup>2</sup>の培養皿上で単層培養したMDBK細胞に化合物Aを添加したE' -MEM培養液（5%牛胎児血清含有）10mLを加えた。37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下で24時間培養後、セルスクレーパーにて剥がし、遠心により培養液を除去した細胞画分に5%トリクロロ酢酸を加え、変換化合物を抽出した。抽出溶液に等量の20%トリオクチルアミン含有ペンタンを加え、得られた水層を遠心濃縮器により濃縮した。上記の濃縮液中に、トリリン酸体合成品（参考例22で得られた化合物）のHPLC保持時間と一致する成分を検出した。

HPLC条件

機器

ポンプ：HITACHI L-6000

検出器：HITACHI L-4000

15 分析条件

分離カラム：Develosil ODS-MG-5 (4.6×250mm)

移動相：7%アセトニトリル、5mM臭化テトラブチルアンモニウム

0.1Mリン酸緩衝液 (pH7.0)

測定波長：350nm

20 試験例 11

[化合物A添加時の細胞内モノおよびジリン酸化合物の検出]

- 55cm<sup>2</sup>の培養皿上で単層培養したMDCK細胞に、化合物A（最終濃度5000μM）を添加したE' -MEM培養液（1%牛血清アルブミン、3%ビタミン溶液含有）5mLを加え、37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下で24時間培養した。氷冷下、細胞画分に-20℃に冷却した70%メタノール1mLを加え、化合物Aおよびリン酸体を抽出した。4℃で10分間超遠心分離した抽出液の上澄み0.7mLは、メタノール1mL、1.0Mおよび0.005M KCl 1mLで前処理した固相抽出カートリッジ（Varian BOND ELUT SAX HF 100mg/1mL；0.01M～1.0M KCl で溶出）を用いて下記の条件で精製した。

HPLC分析（HPLC-9）において、0.05M KCl No.1溶出液1mLに含まれるリン酸体

とモノリン酸体合成品（参考例30で得られた化合物）のHPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。また、HPLC分析（HPLC-10）において、0.5M KCl 溶出液 1mLに含まれるリン酸体とジリン酸体合成品（参考例31で得られた化合物）のHPLC保持時間が一致した。

- 5 上記の0.05M KCl No.1溶出液0.8mLに、0.5M Tris-HCl (pH8.0) 0.1mLおよび0.1M  $MgCl_2$  0.1mLを加え、そのうち0.5mLを分取し、仔ウシ腸製アルカリホスファターゼ (EC3.1.3.1., 20U/mL) 0.06mLを加え、37°Cで1時間インキュベートした。HPLC分析（HPLC-11）において、0.05M KCl 溶出液中のモノリン酸体の消失が確認され、新たに生成した化合物と、化合物AのHPLC保持時間およびUVスペクトラムが一致した。

以上の結果より、化合物Aがモノリン酸体（参考例30で得られた化合物）およびジリン酸体（参考例31で得られた化合物）へ細胞内変換されることを確認した。

固相抽出カートリッジによる精製条件

洗浄：下記の3溶媒にて順に洗浄を行った。

- 15 水（氷冷）1mL  
60%メタノール（氷冷）1mL  
水（氷冷）1mL

溶出：下記の濃度条件で順に溶出を行った。（溶出は1mLを単位として行った。

×2は、各濃度で1mLを2回溶出させたことを意味し、各々フラクションを順に

- 20 No.1溶出液、No.2溶出液とする。）

- 0.01M KCl (1mL)  
0.05M KCl (1mL×2)  
0.1M KCl (1mL)  
0.5M KCl (1mL)  
25 1.0M KCl (1mL)

HPLC分析条件

HPLC-9

カラム：4.6×250mm 野村化学 Develosil ODS-MG-5

移動相：0.02Mリン酸緩衝液 (pH7.0)

検出 : UV200-400nm

使用した測定機器

Diode Array Detector Agilent 1100 Series

Quaternary Pump Agilent 1100 Series

5 Autosampler Agilent 1100 Series

ChemStation Agilent 1100 Series

HPLC-10

カラム : 4.6×250mm Whatman Partisil 10-SAX

移動相 : 0.2M リン酸緩衝液 (pH3.5)

10 検出 : UV350nm

使用した測定機器

Shimadzu SPD-6A UV Spectrophotometric Detector

HITACHI L-6000 Pump

HPLC-11

15 カラム : 4.6×250mm 野村化学 Develosil ODS-MG-5

移動相 : 2%アセトニトリル0.02Mリン酸緩衝液 (pH5.0)

検出 : UV200-400nm

使用した測定機器

Diode Array Detector Agilent 1100 Series

20 Quaternary Pump Agilent 1100 Series

Autosampler Agilent 1100 Series

ChemStation Agilent 1100 Series

試験例 1 2

[イノシンモノホスフェートデヒドロゲナーゼ (IMPDH) 阻害試験]

25 IMPDH酵素液として、培養皿上で単層培養したMDCK細胞を0.05M Tris-HCl (pH8.0)に懸濁し、ダウンスホモジナイザーにて得た細胞破砕液を16000×gで遠心して得られた上清を用いた。

反応組成として、0.1M Tris-HCl (pH8.0)、0.1M KCl、30mM EDTA、5mM NAD、5mg/mL牛血清アルブミン、0.04mM [8-<sup>14</sup>C] -イノシン 5'-モノホスフェート

- を用いた。37℃、1時間反応後、2容量のアセトニトリルを加え、反応を停止し、濃縮した。得られた濃縮液を以下に示すHPLC条件にて分析し、反応基質（[ $^{14}\text{C}$ ] -イノシン 5'-モノホスフェート）と反応生成物（[ $^{14}\text{C}$ ] -キサントシン 5'-モノホスフェート）の割合を求め、反応率を算出した。なお、対照化合物としてリバビリンモノリン酸を用いた。その結果を表6に示す。

## HPLC条件

分離カラム：Develosil ODS-MG-5 (4.6×250mm)

移動相：20%アセトニトリル

5mM臭化ブチルアンモニウム、0.02Mリン酸緩衝液 (pH 7.0)

- 10 放射能検出器：Packard FLO-ONE500

[表6]

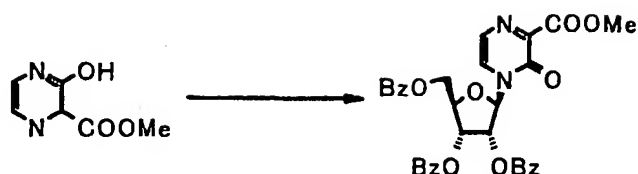
	試験化合物	50%阻害濃度 ( $\mu\text{M}$ )
15	参考例30	980
	実施例37	740
	対照化合物	1.9

- 次に本発明化合物を参考例および実施例で説明するが、本発明はこれらに限定  
20 されるものではない。

- 溶離液における混合比は、すべて容量比である。また、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、シリカゲルBW-127ZH（富士シリシア化学社製）；逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける担体は、YMC・GEL ODS-AM 120-S50（YMC CO., LTD.）；イオン交換カラムクロマトグラフィーにおける担体はD E A  
25 E セルロース（和光純薬工業）を用いた。なお、参考例および実施例中で用いられる記号は、次の意味を有する。

DMSO- $\text{d}_6$ ：重ジメチルスルホキシド、Ms：メタンスルホニル基、Ph：フェニル基、Et：エチル基

参考例1

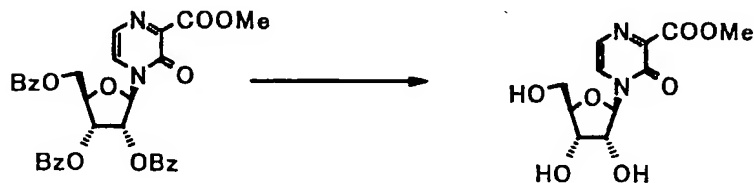


- メチル 3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキシレート1.52gを1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン12.2mLに懸濁させ、1時間加熱還流した。放冷後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を窒素雰囲気下、ジクロロエタン30mLに溶解させ、  
 5  $\beta$ -D-リボフラノース-1-アセテート-2,3,5-トリベンゾエート4.98gおよび塩化スズ(IV)1.73mLを順次添加し、室温でさらに14時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム30mLおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mLで希釈し、沈殿物を濾去し、有機層を分取した。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカ  
 10 ゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1]で精製し、白色固形物のメチル 4-[(2R,3R,4R,5R)-3,4-ビス(ベンゾイルオキシ)-5-[(ベンゾイルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート3.4gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1734, 1660

- 15  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  値 : 3.96(3H, s), 4.71(1H, dd,  $J=4.0, 12.4\text{Hz}$ ), 4.8-4.9(2H, m), 5.8-5.9(2H, m), 6.45(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 7.3-7.6(9H, m), 7.70(1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 7.9-8.0(4H, m), 8.0-8.1(2H, m)

#### 参考例 2



- 20 メチル 4-[(2R,3R,4R,5R)-3,4-ビス(ベンゾイルオキシ)-5-[(ベンゾイルオキシ)メチル]テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート36.3gをメタノール400mLに懸濁させ、氷冷下、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液11.7gを添加し、同温度で一時間攪拌した。反応液を2M-塩

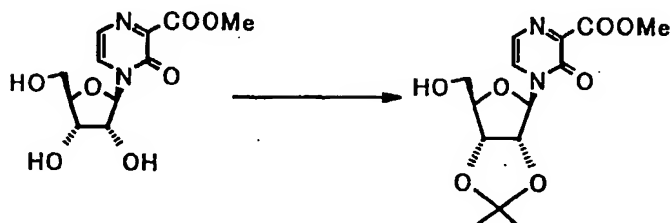


酸でpH4に調整した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトニトリル：水=1:4〕で精製し、淡黄色固体のメチル 4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート12.6gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1740

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 3.6-3.65(1H, m), 3.75-3.8(1H, m), 3.83(3H, s), 3.9-4.0(3H, m), 5.13(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.29(1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.64(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 5.91(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.48(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 8.31(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ).

#### 10 参考例 3



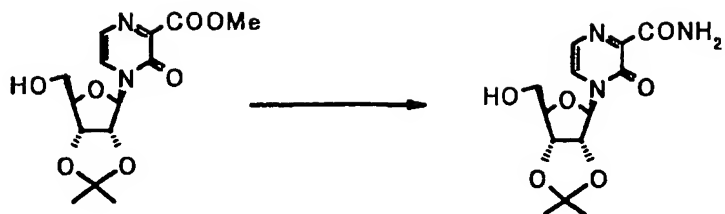
メチル 4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート0.5gをアセトン5mLに懸濁させ、オルトギ酸トリメチル1mLおよびパラトルエンスルホン15 酸一水和物33mgを順次添加し、1時間加熱還流した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル〕で精製し、白色固形物のメチル 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート 0.49gを得た。

20 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1728

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.35(3H, s), 1.60(3H, s), 2.55(1H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.8-3.9(1H, m), 3.97(3H, s), 3.95-4.0(1H, m), 4.4-4.5(1H, m), 4.97(1H, dd,  $J=3.2, 6.3\text{Hz}$ ), 5.01(1H, dd,  $J=2.4, 6.3\text{Hz}$ ), 5.80(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.49(1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ).

#### 25 参考例 4

76



メチル 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート6.78gをメタノール68mLに溶解させ、氷冷下、アンモニアガス5を導入し、飽和させた。同温度で1.5時間反応後、析出した固形物を濾取し、淡黄色固体の4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド2.34gを得た。濾液を濃縮することによって上記化合物をさらに2.54g得た。

10 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 1701, 1654

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 1.29(3H, s), 1.51(3H, s), 3.5-3.6(1H, m), 3.6-3.7(1H, m), 4.3-4.4(1H, m), 4.7-4.8(1H, m), 4.8-4.9(1H, m), 5.22(1H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 5.98(1H, s), 7.55(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.76(1H, brs), 8.04(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 8.36(1H, brs).

15 参考例 5

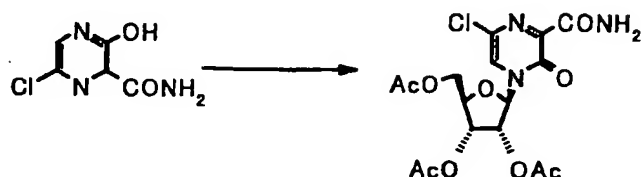


3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド20gのN,N-ジメチルホルムアミド80mLの懸濁液に、80-90°Cで、スルフルクロリド15mLを滴下した。95-100°Cで1時間攪拌後、氷水200mLおよび酢酸エチル200mLの混合液に投入した。有機層を分20取し、水層を酢酸エチル100mLで5回抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄した。活性炭処理後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣を水50mLに懸濁し、炭酸水素ナトリウム3.2gを加えて溶解した。次いで、濃塩酸を加えてpH2に調整した。析出物を濾取し、白色固体の6-クロロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド4.8gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1660

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 8.51(2H, brs), 8.73(1H, s), 13.60(1H, brs)

#### 参考例 6

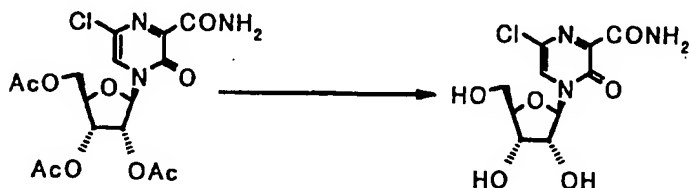


- 5 6-クロロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド1.5gの1,1,1,3,3,3-ヘキサ  
メチルジシラザン7.5mL懸濁液を30分間加熱還流した。冷却後、減圧下で濃縮し  
た。トルエン5mLを加えて減圧下溶媒を留去後、再度トルエン5mLを加えて減圧下  
に溶媒を留去した。得られた残渣にアセトニトリル15mLを加えて溶解させ、氷冷  
下、 $\beta$ -D-リボフラノース-1,2,3,5-テトラアセテートおよび塩化スズ(IV)を順次  
10 加えた後、室温で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル30mLおよび水20mLで  
希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7に調整した後、沈殿物を濾去し、  
有機層を分取した。水層を酢酸エチル10mLで3回抽出し、有機層を合わせ、飽和  
食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。  
得られた残渣にジエチルエーテルを加えて濾取し、淡黄色固体の(2R,3R,4R,5R)-  
15 4-(アセチルオキシ)-2-[(アセチルオキシ)メチル]-5-[3-(アミノカルボニル)-5-  
クロロ-2-オキシ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フラニル アセテート2.8g  
を得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1756, 1733, 1701, 1648

- $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.09(3H, s), 2.18(3H, s), 2.23(3H, s), 4.45(2H, s),  
20 4.5-4.6(1H, m), 5.2-5.3(1H, m), 5.45-5.5(1H, m), 6.14(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ),  
6.22(1H, brs), 8.06(1H, s), 8.84(1H, s).

#### 参考例 7

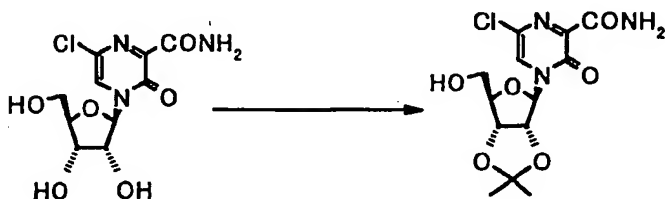


(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチルオキシ)-2-[(アセチルオキシ)メチル]-5-[3-(アミノカルボニル)-5-クロロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フラニルアセテート1.8gをメタノール27mLに懸濁させ、氷冷下、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液2.4gを添加し、同温度で30分間撹拌した。酢酸0.95mLを添加した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；クロロホルム：メタノール＝3:1]で精製し、淡黄色固体の6-クロロ-4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジニカルボキサミド0.73gを得た。

10 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1693

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 3.35(3H, brs), 3.65(1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 3.8-3.9(1H, m), 3.9-4.0(3H, m), 5.81(1H, s), 7.92(1H, brs), 8.44(1H, brs), 8.70(1H, s).

参考例 8



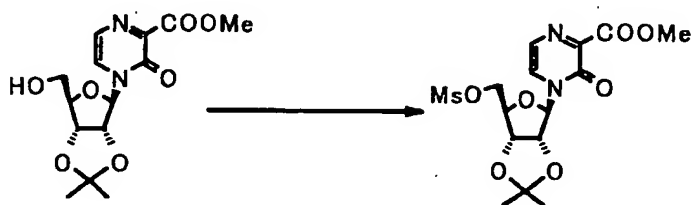
15 6-クロロ-4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジニカルボキサミド0.3gを、アセトン0.6mLおよびN,N-ジメチルホルムアミド1.5mLの混合溶媒に溶解し、2,2-ジメトキシプロパン3mLおよびp-トルエンスルホン酸ピリジニウム塩0.12gを順次加え、50℃で5時間撹拌した。冷却後、酢酸エチル5mLおよび水5mLの混合溶媒を加え、有機層を分取した。水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；クロロホルム：メタノール＝10:1]で精製し、淡黄色固体の4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキサール-4-イル]-6-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジ

25 ンカルボキサミド0.18gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1700

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値 : 1.29(3H, s), 1.50(3H, s), 3.5-3.6(1H, m), 3.7-3.8(1H, m), 4.3-4.4(1H, m), 4.74(1H, dd, J=2.9, 6.1Hz), 4.88(1H, dd, J=2.0, 6.1Hz), 5.37(1H, t, J=4.6Hz), 5.95(1H, d, J=1.7Hz), 7.93(1H, brs), 8.32(1H, s), 8.41(1H, brs).

# 5 参考例 9

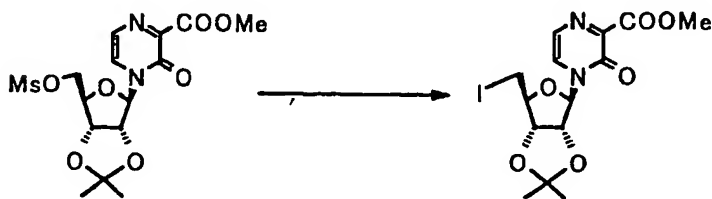


メチル 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート1.0gをピリジン5.0mLに溶解させ、10℃でメタンスルホニルクロリド0.36mLを加え、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル20mLおよび水20mLの混合液に注ぎ、有機層を分取し、水層を酢酸エチル20mLで3回抽出した。得られた有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去し、無色油状物のメチル 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-2,2-ジメチル-6-[[メチルスルホニル]オキシ]メチル]テトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート1.2gを得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1734, 1669

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.35(3H, s), 1.58(3H, s), 3.02(3H, s), 3.98(3H, s), 4.51(2H, s), 4.8-5.2(3H, m), 5.73(1H, brs), 7.43(2H, brs)

# 20 参考例 10



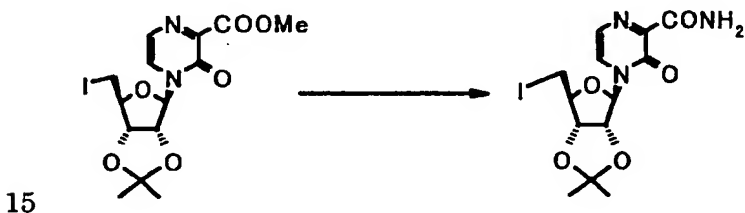
メチル 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-2,2-ジメチル-6-[[メチルスルホニル]オキシ]メチル]テトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒ

ドロ-2-ピラジンカルボキシレート 1.2gをアセトン12mLに溶解させ、ヨウ化ナトリウム2.3gを加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル20mLおよび水20mLの混合液に注入した。有機層を分取し、さらに水層を酢酸エチル20mLで抽出した。得られた有機層を合わせてチオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；トルエン：酢酸エチル=2:1]で精製し、黄色油状物のメチル 4-[(3aR, 4R, 6S, 6aR)-6-(ヨードメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート1.0gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1734, 1670, 1654

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  値 : 1.36(3H, s), 1.59(3H, s), 3.3-3.7(2H, m), 3.98(3H, s), 4.3-4.5(1H, m), 4.9-5.1(2H, m), 5.76(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.5-7.6(2H, m)

参考例 1 1



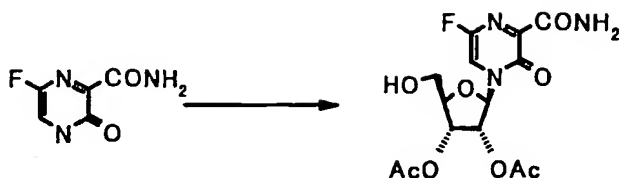
メチル 4-[(3aR, 4R, 6S, 6aR)-6-(ヨードメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート0.55gをメタノール5mLに溶解させ、氷冷下、アンモニアガスを導入し、飽和させた。同温度で1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、沈殿物を濾取し、黄色固形物の4-[(3aR, 4R, 6S, 6aR)-6-(ヨードメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド0.45gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1684, 1654

25  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  値 : 1.30(3H, s), 1.51(3H, s), 3.3-3.5(2H, m), 4.3-4.4(1H, m), 4.79(1H, dd,  $J=3.6, 6.4\text{Hz}$ ), 5.13(1H, dd,  $J=1.2, 6.0\text{Hz}$ ),

6.00 (1H, d, J=1.6Hz), 7.53 (1H, d, J=4.4Hz), 7.76 (1H, brs), 7.90 (1H, d, J=4.4Hz),  
8.20 (1H, brs)

参考例 1 2

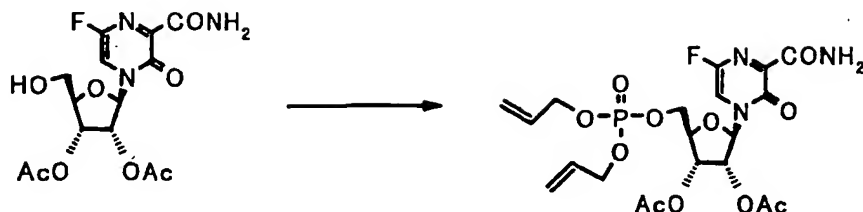


- 5 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジニカルボキサミド5.3gを窒素気流下アセト  
ニトリル53mLに懸濁させ、氷冷下、N,O-ビス(トリメチルシリル)アセタミド  
8.4mLを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に氷冷下にて別途、カルボヒ  
ドレートリサーチ (Carbohydr. Res.) 第203巻、第9号、第324~329頁(1990年)  
に記載の方法に準じて調製した(2R, 3R, 4R)-4,5-ビス(アセチロキシ)-2-(ヒドロ  
10 キシメチル)テトラヒドロ-3-フラニル アセテート9.4gのアセトニトリル53mL溶  
液、塩化スズ(IV)7.2mLを順次添加し、室温で20分攪拌した。反応混合物を酢酸  
エチル100mLおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液300mLの混合液に注入した。有  
機層を分取し、次いで水層を酢酸エチル700mLで抽出した。有機層を集め、無水  
硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をメタ  
15 ノール200mLに溶解させ、80%酢酸水溶液100mLを加え、室温で2時間攪拌した。  
減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
[溶離液；クロロホルム：メタノール=40:1]で精製後、クロロホルムおよびジイ  
ソプロピルエーテルを加え、濾取し、淡黄色固形物の(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチ  
ロキシ)-2-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-5-  
20 (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-3-フラニル アセテート9.3gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1752, 1686

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 2.04 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.64 (1H, ddd, J=2.5, 5.0, 13Hz),  
3.86 (1H, ddd, J=2.5, 5.0, 13Hz), 4.29 (1H, d, J=6.0Hz), 5.35 (1H, t, J=6.0Hz), 5.49 (1  
H, dd, J=3.0, 5.0Hz), 5.65 (1H, t, J=5.0Hz), 6.11 (1H, d, J=3.0Hz), 7.96 (1H, brs),  
25 8.42 (1H, d, J=5.0Hz), 8.49 (1H, brs)

参考例 1 3



- (2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-3-フランル アセテート1.5gおよび1H-テトラゾール0.84gを窒素気流下、アセトニトリル30mLに溶解させ、氷冷下、ジアリルジイソプロピルホスホルアミダイト1.4mLのアセトニトリル20mL溶液を添加し、20分間撹拌した。反応混合物にm-クロロ過安息香酸1.4gのアセトニトリル10mL溶液を添加し、10分間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル60mLを加え、水60mLに注入した。有機層を分取し、水層を酢酸エチル90mLで抽出した。有機層を集め、水30mLを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8に調整し、水層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；クロロホルム：メタノール=40:1]で精製し、黄色固形物の(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-5-[[bis(アリロキシ)ホスホリル]オキシ]メチル)テトラヒドロ-3-フランル アセテート1.3gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1753, 1694,

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  値 : 2.11(3H, s), 2.15(3H, s), 4.32-4.35(1H, m), 4.47-4.52(2H, m), 4.58-4.64(4H, m), 5.27(2H, dt,  $J=1.0, 10.5\text{Hz}$ ), 5.37-5.44(4H, m), 5.90-6.00(2H, m), 6.28(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.32(1H, brs), 7.99(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.02(1H, brs)

参考例 14



(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オ

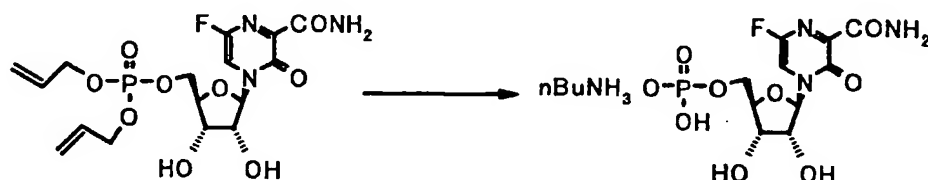


- キソ-1(2H)-ピラジニル]-5-([[ビス(アリロキシ)ホスホリル]オキシ]メチル)テ  
 トラヒドロ-3-フラニル アセテート0.23gをメタノール4.0mLに溶解させ、氷冷下、  
 28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液0.17gを添加し、5分間攪拌した。酢酸  
 0.15mLを加え、減圧下に溶媒を留去した。(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-  
 5 [3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-5-([[ビス(ア  
 リロキシ)ホスホリル]オキシ]メチル)テトラヒドロ-3-フラニル アセテート1.0g  
 を用い、同様に反応を行ったものと合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 [溶離液；クロロホルム：メタノール=40:1]で精製し、黄色固形物の  
 [(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジ  
 10 ニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル]メチル ジアリル ホスフェー  
 ト0.35gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1684

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $D_2O$ )  $\delta$  値 : 3.1-4.7(9H, m), 5.1-5.5(4H, m), 5.7-6.2(3H, m),  
 7.94(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ )

# 15 参考例 1 5



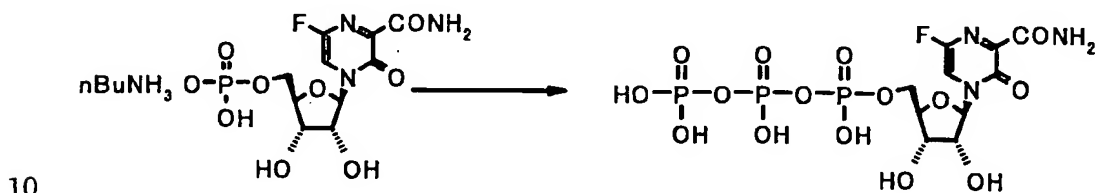
- [(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラ  
 ジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル]メチル ジアリル ホスフェ  
 ート0.82gを窒素気流下、メタノール8.2mLおよびテトラヒドロフラン8.2mLの混  
 20 合液に溶解させ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)0.11gおよ  
 びトリフェニルホスフィン0.28gを順次加え、室温で30分間攪拌した。反応混合  
 物に、水冷下、ギ酸0.68mLのテトラヒドロフラン1.9mL溶液とn-ブチルアミン  
 1.1mLのテトラヒドロフラン8.2mL溶液を順次加え、30-35℃で1時間、40-45℃で2  
 時間攪拌した。反応混合物を水10mLで希釈し、減圧下に有機溶媒を留去した。得  
 25 られた水溶液をクロロホルム20mLで洗浄し、洗浄液を水30mLで抽出した。すべ  
 ての水層を合わせ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を逆相シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー[溶離液；水]で精製し、黄色固形物の[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキシ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル} メチル ジヒドロゲン ホスフェートのn-ブチルアンモニウム塩0.29gを得た。

5 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1685

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  値 : 0.75-0.90(3H, m), 1.25-1.40(2H, m), 1.45-1.70(2H, m), 2.70-2.80(2H, m), 3.3-4.7(8H, m), 5.33(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.42(1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 5.90(2H, brs), 7.95(1H, brs), 8.34(1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 8.63(1H, brs)

参考例 16



[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキシ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル} メチル ジヒドロゲン ホスフェートのn-ブチルアンモニウム塩0.21gをアセトニトリル4.2mLおよびN, N-ジメチルホルムアミド8.4mLの混合液に懸濁させ、1, 1'-カルボニルジイミダゾール

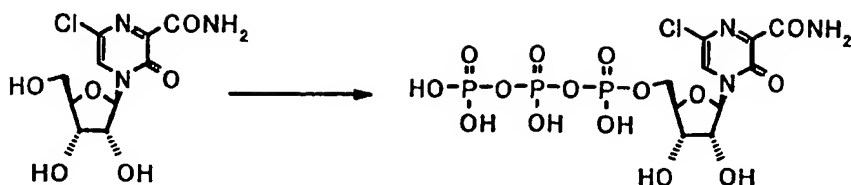
15 0.15gを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に、メタノール19  $\mu\text{L}$ を加え、30分間攪拌した。反応混合物にトリn-ブチルアンモニウムピロホスフェート0.86gのN, N-ジメチルホルムアミド2.0mL溶液を加え、さらに14時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をイオン交換カラムクロマトグラフィー[溶離液；0.10mol/L炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液]、逆相カラムクロマ

20 トグラフィー[溶離液；水]で順次精製した。得られた固形物にメタノール0.90mLを加え、過塩素酸ナトリウム0.17gのアセトン4.5mL溶液を添加した。沈殿物を遠心分離後、アセトンで洗浄し、淡黄色固形物の[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキシ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチル トリホスフェートのナトリウム塩60mgを得た。

25 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3422, 1686, 1252, 1108

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値 : 4.3-4.5(5H, m), 6.09(1H, s), 8.41(1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ )

## 参考例 17

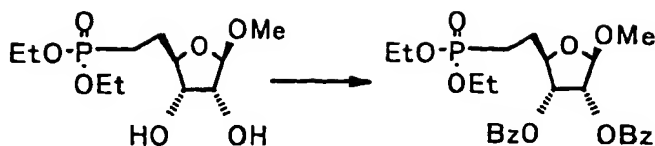


- 6-クロロ-4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラ  
ヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジincarボキサミド0.12gを  
リン酸トリメチル1.2mLに懸濁させ、氷冷下、オキシ塩化リン38 $\mu$ Lを加え、同温  
度で1時間攪拌した。氷冷下、反応混合物をn-トリブチルアミン0.30mLおよびn-  
トリブチルアンモニウムピロホスフェート0.72gのジメチルホルムアミド3.0mL溶  
液に注ぎ、同温度で5分間攪拌した。反応混合物に0.1mol/L炭酸水素トリエチル  
アンモニウム溶液、水をそれぞれ10mL順次加え、イオン交換カラムクロマトグラ  
フィー[溶離液; 0.07mol/L炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液]および逆相シリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液; 水]で精製し、{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-  
[3-(アミノカルボニル)-5-クロロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキ  
シテトラヒドロ-2-フラニル}メチルトリホスフェートのトリエチルアンモニウ  
ム塩の固形物41mgを得た。得られた{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-  
5-クロロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラ  
ニル}メチルトリホスフェートのトリエチルアンモニウム塩41mgをメタノール  
0.43mLに溶解させ、過塩素酸ナトリウム78mgのアセトン2.2mL溶液を添加した。  
固形物を遠心分離後、アセトン2.2mLで洗浄し、白色固形物の{(2R, 3S, 4R, 5R)-  
5-[3-(アミノカルボニル)-5-クロロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロ  
キシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルトリホスフェートのナトリウム塩26mgを  
得た。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1700, 1654

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$   $\delta$  値: 4.25-4.5(5H, m), 6.08(1H, s), 8.44(1H, s)

## 参考例 18

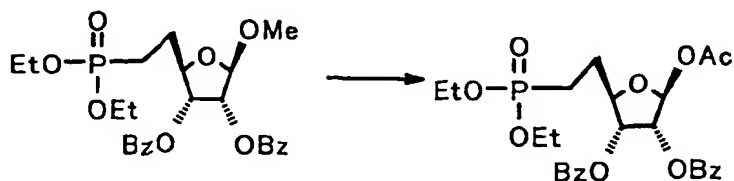


ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・ケミカルコミュニケーション  
(J. Chem. Soc., Chem. Commun.) 第40-41頁(1989年)に記載の方法に準じて調製した、ジエチル 2-[(2R, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシテトラヒドロ-2-  
5 フラニル]エチルホスホネート43mgとトリエチルアミン82 $\mu$ Lをジクロロメタン  
1mLに溶解し、ベンゾイルクロリド0.21mL、4-ジメチルアミノピリジン10mgを順  
次加え、室温で1時間攪拌した。同様に、ジエチル 2-[(2R, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒ  
ドロキシ-5-メトキシテトラヒドロ-2-フラニル]エチルホスホネート0.80gを処理  
し、得られた反応混合物に水10mLを加え、有機層を分取し、水層をクロロホルム  
10 20mLで2回抽出した。有機層を集め、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィー[溶離液；クロロホルム]で精製し、無色油状物の  
(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(ベンゾイロキシ)-5-[2-(ジエトキシホスホリル)エチル]-2-メ  
トキシテトラヒドロ-3-フラニル ベンゾエート1.38gを得た。

15 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1729

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  値 : 1.3-1.35(6H, m), 1.8-2.2(4H, m), 3.46(3H, s), 4.0-  
4.2(4H, m), 4.3-4.45(1H, m), 5.10(1H, s), 5.52(1H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 5.59(1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ),  
7.33(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.41(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.5-7.6(2H, m), 7.90(2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
7.99(2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ )

20 参考例 19



(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(ベンゾイロキシ)-5-[2-(ジエトキシホスホリル)エチル]-2-  
メトキシテトラヒドロ-3-フラニル ベンゾエート1.34gと無水酢酸1.30mLを酢酸  
20mLに溶解し、氷冷下、濃硫酸0.13mLを加え、昇温後、室温で16時間放置した。

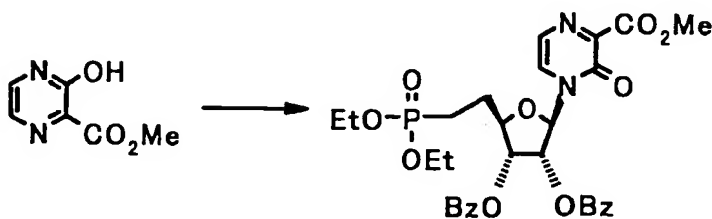
得られた反応混合物を、酢酸エチル50mL、氷50mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mLの混合液に注入した。有機層を分取し、水層を酢酸エチル50mLで2回抽出した。有機層を集め、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

- 5 ー〔溶離液；トルエン：酢酸エチル＝1:1〕で精製し、無色油状物の(2S, 3R, 4R, 5R)-2-(アセチロキシ)-4-(ベンゾイロキシ)-5-[2-(ジエトキシホスホリル)エチル]テトラヒドロ-3-フラニル ベンゾエート1.19gを得た。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1729

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.3-1.35 (6H, m), 1.8-2.2 (4H, m), 2.11, 2.16 (3H, 2s), 4.05-4.2 (4H, m), 4.45-4.5 (1H, m), 5.45-5.7 (2H, m), 6.37, 6.62 (1H, 2d,  $J=1.0, 3.9\text{Hz}$ ), 7.3-7.5 (4H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.85-7.9 (2H, m), 7.95-8.05 (2H, m)

参考例 20



- メチル 3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキシレート 50mgを1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン1.6mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、1時間加熱還流した。放冷後、減圧下に溶媒を留去し、(2S, 3R, 4R, 5R)-2-(アセチロキシ)-4-(ベンゾイロキシ)-5-[2-(ジエトキシホスホリル)エチル]テトラヒドロ-3-フラニル ベンゾエート0.17gのアセトニトリル溶液を加え、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を窒素雰囲気下、アセトニトリル2.00mLに懸濁させ、氷冷下、塩化スズ(IV) 67  $\mu\text{L}$ を添加し、室温で24時間放置した。同様に、メチル 3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキシレート 300mgを処理し、得られた反応混合物を、酢酸エチル50mL、氷50mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mLの混合液に注ぎ、沈殿物を濾去後、有機層を分取した。水層を酢酸エチル50mLで抽出し、有機層を集め、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢

酸エチル：メタノール＝100:1]で精製し、無色油状物のメチル 4-  
{(2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ビス(ベンゾイルオキシ)-5-[2-(ジエトキシホスホリル)エ  
チル]テトラヒドロ-2-フラニル}-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシ  
レート0.76gを得た。

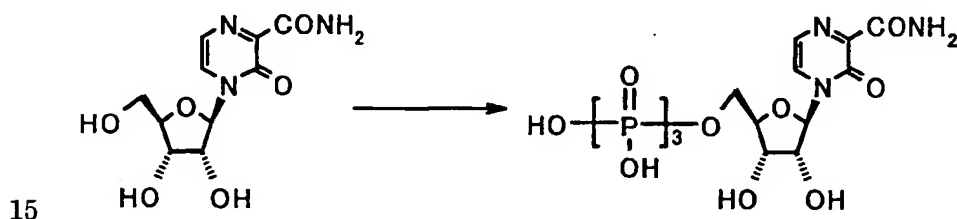
5 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1734, 1670

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  値 : 1.3-1.35(6H, m), 1.85-2.3(4H, m), 3.97(3H, s), 4.05-  
4.2(4H, m), 4.45-4.55(1H, m), 5.65(1H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.74(1H, dd,  $J=3.6, 5.9\text{Hz}$ ),  
6.24(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.3-7.4(4H, m), 7.5-7.6(4H, m), 7.85-7.95(4H, m).

参考例 2 1

10 ジエチル[2- $^{14}\text{C}$ ]マロネートを出発原料とし、公知の方法もしくはそれに準  
じた方法並びにそれらを組み合わせることにより、6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-  
[2- $^{14}\text{C}$ ]ピラジンカルボキサミド(放射化学的純度99.0%)を得た。製造方法  
が記載されている文献としては、例えば、国際特許 W000/10569が挙げられる。

参考例 2 2

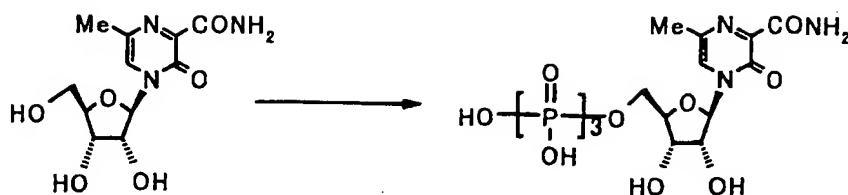


4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-  
フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド136mgから参考例  
1 7と同様にして、白色固体の{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オ  
キソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルト

20 リフوسفエートのナトリウム塩140mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$   $\delta$  値 : 4.30-4.39(4H, m), 4.45-4.48(1H, m), 6.14(1H, s),  
7.86(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.34(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ )

参考例 2 3

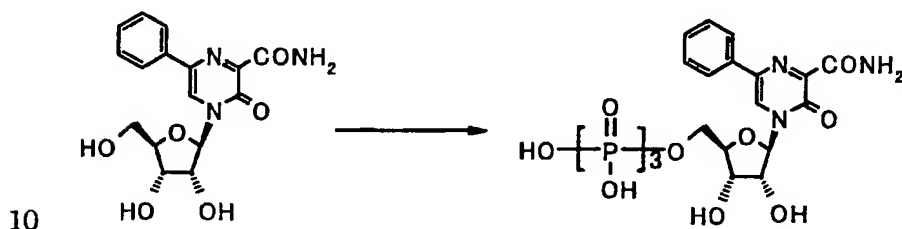


4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジニカルボキサミド0.1gから参考例17と同様にして、白色固体の{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-メチル-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルトリフオスフェートのナトリウム塩0.06gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1684, 1654

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値 : 2.44(3H, s), 4.31-4.47(5H, m), 6.12(1H, s), 8.20(1H, s)

参考例24

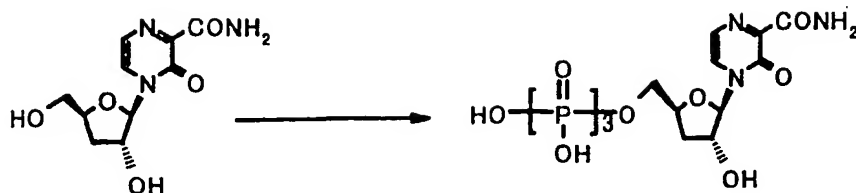


4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-6-フェニル-3,4-ジヒドロ-2-ピラジニカルボキサミド0.06gから参考例17と同様にして、黄色固体の{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-5-フェニル-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルトリフオスフェートのナトリウム塩0.02gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1684, 1654

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値 : 4.07-4.41(5H, m), 6.22(1H, s), 7.47-7.60(3H, m), 7.99(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.58(1H, s)

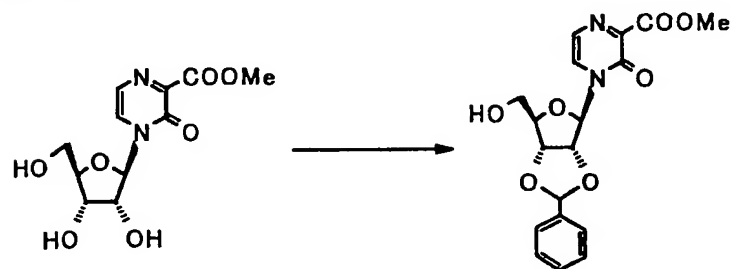
参考例25



4-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラン  
 ル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド128mgから参考例17と  
 同様にして、白色固体の{(2S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-  
 5  
 1(2H)-ピラジニル]-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2-フラン}メチルトリフオスフ  
 ェートのナトリウム塩146mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値 : 2.04-2.18(2H, m), 4.23-4.29(1H, m), 4.50-4.58(2H, m),  
 4.78-4.88(1H, m), 6.03(1H, s), 7.86(1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 8.41(1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ )

参考例 2 6



10

メチル 4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒ  
 ドロ-2-フラン]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート0.9gを  
 N, N-ジメチルアセタミド9mLに懸濁し、ベンズアルデヒドジメチルアセタール  
 2.3mLおよびピリジニウム-p-トルエンスルフォネート160mgを加えて65°Cで7  
 15 時間攪拌した。次いで反応液を酢酸エチル10mLおよび水5mLの混合液に注ぎ、析  
 出した固体を濾取することによって、白色固体のメチル 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-  
 (ヒドロキシメチル)-2-フェニルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-  
 イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート0.24gを得た。さら  
 に濾液を分液し、得られた有機層を水5mLおよび飽和塩化ナトリウム水溶液5mL  
 20 で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣  
 を酢酸エチルで洗浄することによって、さらに白色固体のメチル 4-  
 [(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルテトラヒドロフロ[3,4-

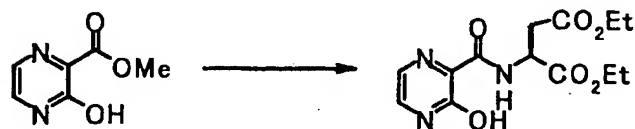


d) [1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシレート0.40 gを得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3440, 1731

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値 : 3.61-3.71(2H, m), 3.83(3H, s), 4.50-4.53(1H, m),  
 5 4.86(1H, dd, J=2.2, 6.6Hz), 5.01(1H, dd, J=2.0, 6.3Hz), 5.23(1H, t, J=4.9Hz),  
 5.95(1H, s), 6.07(1H, d, J=2.0Hz), 7.45-7.47(3H, m), 7.49(1H, d, J=4.4Hz),  
 7.54-7.57(2H, m), 8.09(1H, d, J=4.4Hz)

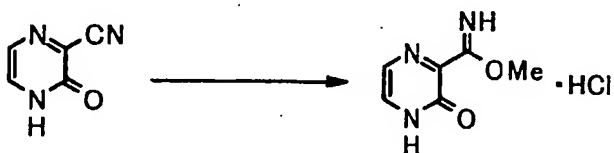
#### 参考例 27



10 メチル 3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキシレート0.30gをジメチルスルホキシド1.5mLに溶解させ、トリエチルアミン0.70mL、L-アスパラギン酸ジエチルエステル塩酸塩0.54gを順次添加し、室温で8時間攪拌した。クロロホルム、水を加えた後、2mol/L塩酸でpH2に調整し、有機層を分取した。得られた有機層を水で洗淨した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得ら  
 15 れた残留物にトルエンおよびn-ヘキサンを加え、沈殿物を濾取し、ジエチル(2S)-2-[[[(3-ヒドロキシ-2-ピラジニル)カルボニル]アミノ}ブタンジオエート0.18gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 1.30(3H, t, J=7Hz), 2.94(1H, dd, J=4.4, 17.2Hz), 3.15(1H, dd, J=4.8, 17.2Hz), 4.14-4.23(2H, m), 4.24-4.32(2H, m),  
 20 4.99-5.02(1H, m), 8.15(1H, d, J=2.6Hz), 8.40(1H, d, J=1.5Hz), 8.78(1H, d, J=5.9Hz), 12.4(1H, brs)

#### 参考例 28

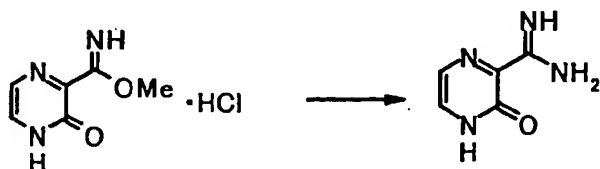


3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボニトリル2.0gをメタノール20mLに溶  
 25 解させ、氷冷下、塩化水素ガスを導入し、飽和させた。同温度で6時間攪拌した

後、酢酸エチルを加え、沈殿物を濾取し、黄色固体のメチル 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシミドエート塩酸塩2.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  値 : 4.27 (3H, s), 7.88 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, brs), 8.07 (1H, brs), 8.15 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, brs)

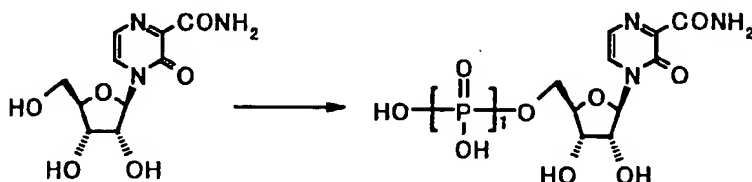
## 5 参考例 29



メチル 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシミドエート塩酸塩0.40gを25%アンモニア水4mLに溶解させ、室温で2時間攪拌した。メタノールを加え、析出物を濾取し、淡黄色固体の3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキシミダミド0.21gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6, \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値 : 7.60 (1H, s), 8.19 (1H, s)

## 参考例 30



4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド0.2gをアセトニトリル4mLに懸濁させ、氷冷下、ジホスホリルクロリド0.2mLを加え同温度で20分間攪拌した。1mol/L炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液でpHを7に調整し、減圧下濃縮した。得られた残留物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; 水] で精製し、固体の{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルホスフェートのトリエチルアンモニウム塩0.29を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値 : 1.28 (9H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.20 (6H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.15-4.20 (1H, m), 4.28-4.40 (4H, m), 6.11 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ),

8.34 (1H, d, J=4.2Hz)

上記モノリン酸・トリエチルアンモニウム塩0.28gのメタノール1.4mL懸濁液に、室温で過塩素酸ナトリウム0.35gのアセトン7mL溶液を加え、同温度で1時間攪拌した。析出物を濾取し、アセトンで洗浄することによって白色固体の

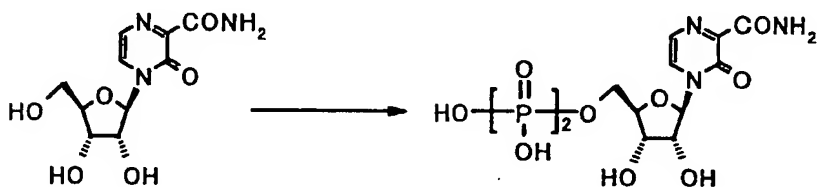
5 { (2R, 3S, 4R, 5R) -5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルホスフェートのナトリウム塩0.19gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1662

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$   $\delta$  値 : 4.15-4.19(1H, m), 4.29-4.38(4H, m), 6.12(1H, s),

10 7.80(1H, d, J=3.8Hz), 8.35(1H, d, J=3.8Hz)

参考例 3 1



4-[(2R, 3R, 4S, 5R) -3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジニルカルボキサミド0.11gをリン酸トリメチル2.0mLに懸濁させ、氷冷下、オキシ塩化リン0.11mLを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物にトリブチルアミン1.2mLおよびトリブチルアンモニウムホスフェート1.12gのジメチルホルムアミド6.0mL溶液を加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に0.1mol/L炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液を加え、室温で12時間放置した。減圧下に溶媒を留

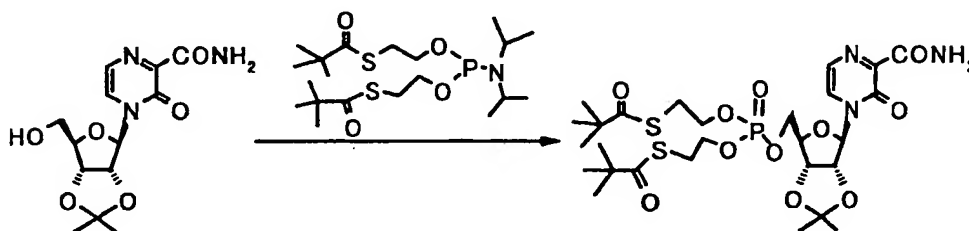
15 去し、得られた残留物をイオン交換カラムクロマトグラフィー〔溶離液; 0.07mol/L炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液〕で精製し、{(2R, 3S, 4R, 5R) -5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルジホスフェートのトリエチルアンモニウム塩を含む分画および{(2R, 3S, 4R, 5R) -5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルトリホスフェ

20 ートのナトリウム塩を含む分画を、0.07mol/L炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液で精製し、{(2R, 3S, 4R, 5R) -5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルトリホスフェ

25 ートのナトリウム塩を含む分画を、0.07mol/L炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液で精製し、{(2R, 3S, 4R, 5R) -5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチルトリホスフェ

- ートのトリエチルアンモニウム塩を含む分画をそれぞれ集め、固形物143mgおよび113mgを得た。得られた { (2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - [3 - (アミノカルボニル) - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - 2 - フラニル } メチル ジホスフェートのトリエチルアンモニウム塩
- 5 143mgの110mgをメタノール3.0mLに溶解させ、過塩素酸ナトリウム0.28gのアセトン7.5mL溶液を添加した。固形物を遠心分離後、アセトンで洗浄し、白色固形物の { (2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - [3 - (アミノカルボニル) - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - 2 - フラニル } メチル ジホスフェートのナトリウム塩64mgを得た。
- 10 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3418, 1682, 1236, 983, 905
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値 : 4.2-4.5(5H, m), 6.12(1H, s), 7.83(1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 8.35(1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ )

## 実施例 1



- 15 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジニルカルボキサミド65mg、1H-テトラゾール44mgおよびモレキュラーシーブス4A10mgをアセトニトリル2.0mLに懸濁させ、氷冷下、別途、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 第38巻、第20号、第3941-3950頁(1995年)に記載
- 20 の方法に準じて調製したビス(S-ピバロイル-2-チオエチル)-N,N-ジイソプロピルホスホルアミダイト0.16gのアセトニトリル3.0mL溶液を分割添加し、同温度で40分間攪拌した。反応混合物にm-クロロ過安息香酸78mgのアセトニトリル1.0mL溶液を添加し、同温度でさらに10分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル10mLおよび水10mLを加え、有機層を分取し、水層を酢酸エチル20mLで抽出した。すべての
- 25 有機層を集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウム

で乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；クロロホルム：メタノール=50:1]で精製し、黄色油状物の2,2-ジメチル-チオプロピオニックアシッド S-(2-([(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-フロ

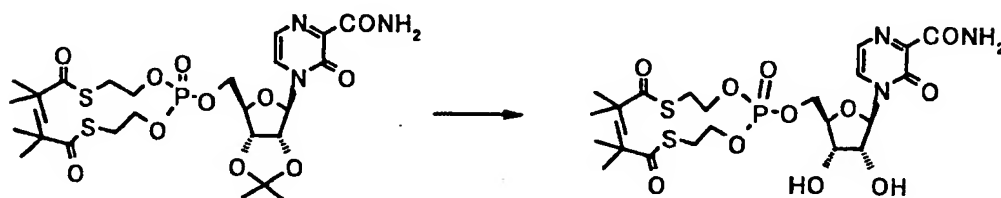
5 [3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イルメトキシ]-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニルスルファニル)-エトキシ]-ホスホリロキシ}-エチル)-エステル68mgを得た。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1684

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  値 : 1.22(9H, s), 1.23(9H, s), 1.40(3H, s), 1.65(3H, s), 3.08(2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.10(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.04-4.12(4H, m), 4.29-4.36(1H, m),

10 4.39-4.45(1H, m), 4.59-4.64(1H, m), 4.86-4.88(2H, m), 6.02(1H, brs), 6.05(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.84(1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 9.17(1H, brs)

#### 実施例 2



2,2-ジメチル-チオプロピオニックアシッド S-(2-([(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-フロ

15 [3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イルメトキシ]-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニルスルファニル)-エトキシ]-ホスホリロキシ}-エチル)-エステル60mgを水2.4mLおよびメタノール2.4mLの混合溶媒に溶解させ、ダウエックス50WX4-200イオン交換樹脂(H<sup>+</sup>form)1.2gを分割添加し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、

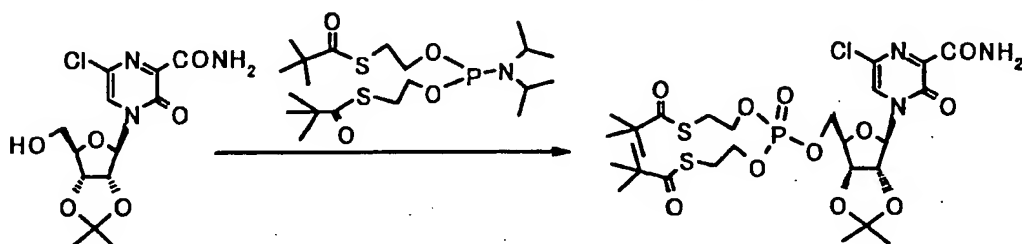
20 除いた樹脂をメタノールで洗浄後、濾液と洗浄液を合わせて減圧下に有機溶媒を留去した。析出物を濾取することにより白色固形物の2,2-ジメチル-チオプロピオニックアシッド S-(2-([(2R, 3S, 4R, 5R)-5-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-フラン-2-イルメトキシ]-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニルスルファニル)-エトキシ]-ホスホリロキシ]-エチル)

25 ル) エステル36mgを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1677, 1660

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.22 (9H, s), 1.23 (9H, s), 3.11 (4H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.67 (1H, brs), 4.05-4.15 (4H, m), 4.25-4.38 (3H, m), 4.44-4.52 (2H, m), 4.67 (1H, brs), 6.04 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.10 (1H, brs), 7.90 (1H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 8.95 (1H, brs)

### 5 実施例 3

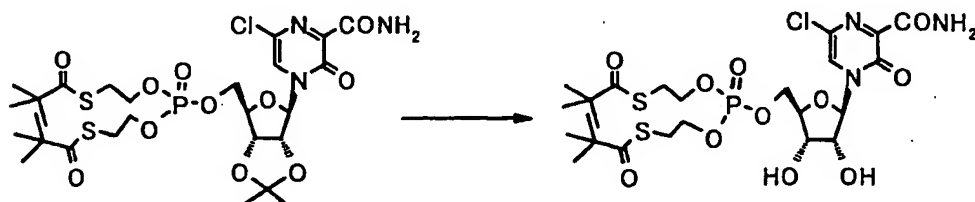


4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ  
[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-6-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジ  
ンカルボキサミド40mgから、実施例1と同様にして黄色油状物の2,2-ジメチル-  
チオプロピオニックアシッドS-(2-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(3-カルバモイル-5-ク  
10 ロロ-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-フロ[3,4-  
d][1,3]ジオキソール-4-イルメトキシ]-[2-(2,2-ジメチル-プロピオニルスルファ  
ニル)-エトキシ]-ホスホロキシ)-エチル) エステル12mgを得た。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1687

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.21 (9H, s), 1.22 (9H, s), 1.40 (3H, s), 1.64 (3H, s),  
3.07 (2H, dt,  $J=7.0, 1.5\text{Hz}$ ), 3.14 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.06-4.16 (4H, m), 4.34-4.39 (1H,  
m), 4.42-4.47 (1H, m), 4.63-4.65 (1H, m), 4.85 (1H, dd,  $J=6.4, 2.2\text{Hz}$ ), 4.89 (1H, dd,  
 $J=6.2, 2.8\text{Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 6.17 (1H, brs), 7.98 (1H, s), 9.07 (1H, brs)

### 実施例 4



20

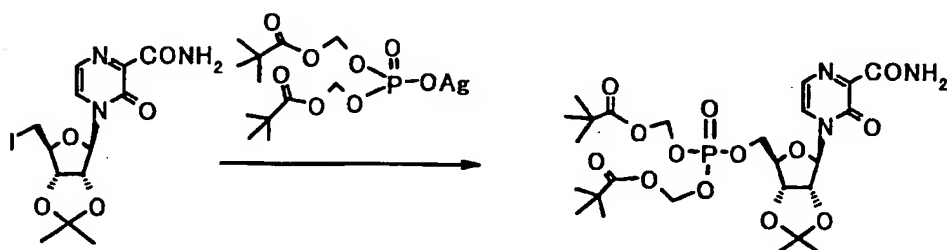
2,2-ジメチル-チオプロピオニックアシッドS-(2-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(3-カル  
バモイル-5-クロロ-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-2,2-ジメチル-テトラヒド

ローフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-イルメトキシ]-[2-(2, 2-ジメチル-プロピ  
 オニルスルファニル)-エトキシ]-ホスホリロキシ}-エチル) エステル12mgから、  
 実施例 2 と同様にして黄色油状物の2, 2-ジメチル-チオプロピオニックアシッド  
 S-(2-[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-(3-カルバモイル-5-クロロ-2-オキソ-2H-ピラジン-1-  
 5 イル)-3, 4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-[2-(2, 2-ジメ  
 チル-プロピオニルスルファニル)-エトキシ]-ホスホリロキシ}-エチル) エステ  
 ル7mgを得た。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$  : 1686, 1654

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  値 : 1.21 (9H, s), 1.23 (9H, s), 3.00 (1H, brs), 3.10-3.16 (4H, m),  
 10 3.83 (1H, brs), 4.05-4.20 (4H, m), 4.25-4.55 (5H, m), 6.02 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.40 (1H,  
 brs), 8.15 (1H, s), 8.81 (1H, brs)

#### 実施例 5



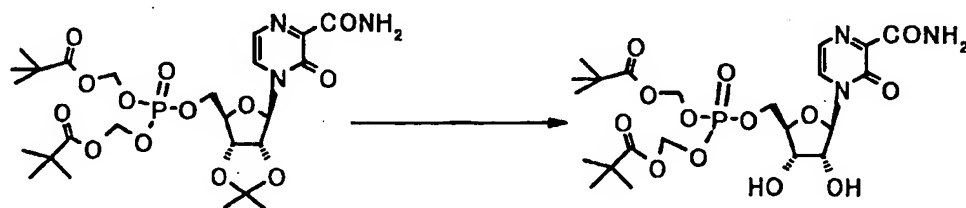
4-[(3aR, 4R, 6S, 6aR)-6-(ヨードメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4-  
 15 d] [1, 3] ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジincarボキサミ  
 ド0.05gをトルエン2mLに懸濁させ、別途、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケ  
 ミストリー (J. Med. Chem.) 第37巻、第3902-3909頁(1994年)に記載の方法に準じ  
 て調製したビス(2, 2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)ホスフェートの銀塩  
 70mgを加え、60℃で2時間攪拌した。同様に、4-[(3aR, 4R, 6S, 6aR)-6-(ヨードメ  
 20 チル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-イル]-3-オ  
 キソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジincarボキサミド0.15gを処理し、得られた反応混  
 合物を合わせて、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラム  
 クロマトグラフィー[溶離液; クロロホルム: メタノール=10:1]で精製し、黄色  
 固形物の2, 2-ジメチル-プロピオニックアシッド[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(3-カルバ  
 25 モイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-2, 2-ジメチル-テトラヒドロ-フロ [3, 4-

d][1,3]ジオキソール-4-イルメトキシ]-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-ホスホリロキシメチルエステル0.12gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1750, 1684, 1654

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 1.14 (18H, s), 1.29 (3H, s), 1.51 (3H, s), 3.5-3.7 (2H, m),  
 5 4.34 (1H, dd,  $J=4.0, 7.2\text{Hz}$ ), 4.75 (1H, dd,  $J=2.8, 6.0\text{Hz}$ ), 4.86 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{Hz}$ ),  
 5.23 (1H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.31 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.97 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ),  
 7.83 (1H, brs), 8.06 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, brs)

#### 実施例 6



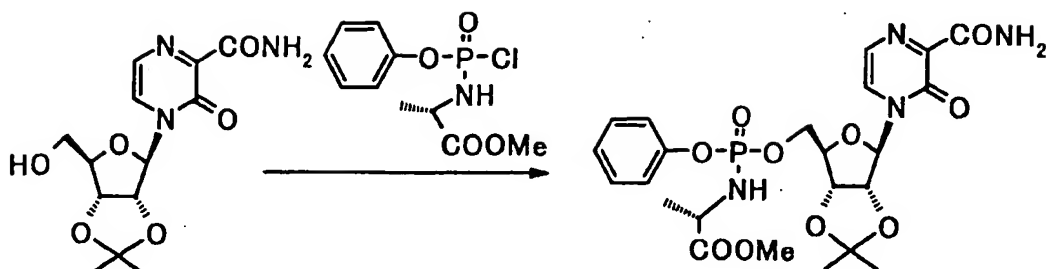
- 10 2,2-ジメチル-プロピオニックアシッド[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-フロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イルメトキシ]-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-ホスホリロキシメチルエステル0.1gを、メタノール1.5mLおよび水1.5mLの混合液に溶解させ、ダウエックス50WX4-200イオン交換樹脂(H+form)5mLを加え、室温で  
 15 1.5時間攪拌した。樹脂を濾去し、アセトニトリル2.5mLおよび水2.5mLの混合液で樹脂を洗浄した。得られた洗浄液と濾液を合わせ、減圧下に有機溶媒を留去した。得られた残留物を凍結乾燥し、淡黄色固形物の2,2-ジメチル-プロピオニックアシッド[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-フラン-2-イルメトキシ]-(2,2-ジメチル-プロ  
 20 ピオニルオキシメトキシ)-ホスホリロキシメチルエステル0.07gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1751, 1670

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 1.16 (18H, s), 3.64 (1H, dd,  $J=2.0, 12.4\text{Hz}$ ), 3.81 (1H, dd,  $J=2.0, 12.4\text{Hz}$ ), 3.9-4.0 (3H, m), 5.46 (2H, s), 5.49 (2H, s), 5.92 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ),  
 7.54 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, brs), 8.29 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 8.35 (1H, brs)

#### 25 実施例 7



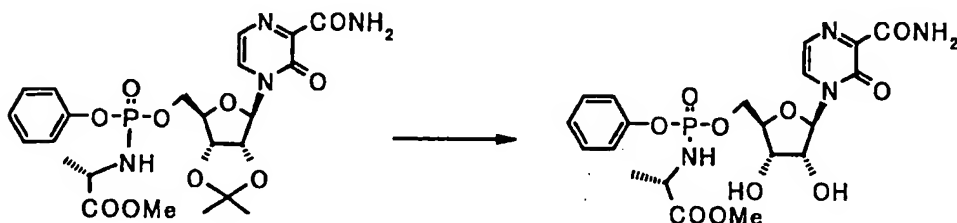


- 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ  
[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボ  
5 キサミド0.50gをピリジン50mLに懸濁させ、別途、アンチヴァイラル・リサーチ  
(Antiviral Research) 第43巻、第37-53頁(1999年)に記載の方法に準じて調製  
したメチル クロロ フェニルホスホリルP→N-L-アラニネート2.2gのテトラヒド  
ロフラン溶液43mLとN-メチルイミダゾール1.3mLを順次添加し、同温度で3時間攪  
拌した。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカ  
10 ラムクロマトグラフィー[溶離液；クロロホルム：メタノール=40:1]で精製し、  
淡黄色固形物の(2S)-[[[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラ  
ジン-1-イル)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-フロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イ  
ルメトキシ]-フェノキシ-ホスホリルアミノ]-プロピオンickアシッド メチルエ  
ステル0.43gを得た。

- 15 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1749, 1684

- $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 1.22, 1.23 (3H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.28, 1.30 (3H, s), 1.50, 1.51  
(3H, s), 3.58, 3.60 (3H, s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.15-4.34 (2H, m), 4.42-4.45, 4.50-  
4.54 (1H, m), 4.74, 4.81 (1H, dd,  $J=2.0, 6.3\text{Hz}$ ), 4.67, 4.93 (1H, dd,  $J=3.0, 6.1\text{Hz}$ ), 5.9  
4-5.97 (1H, m), 6.09-6.15 (1H, m), 7.08-7.20 (3H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.46, 7.51  
20 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.75-7.80 (1H, brs), 7.84-7.87 (1H, m), 8.26-8.32 (1H, m)

#### 実施例 8

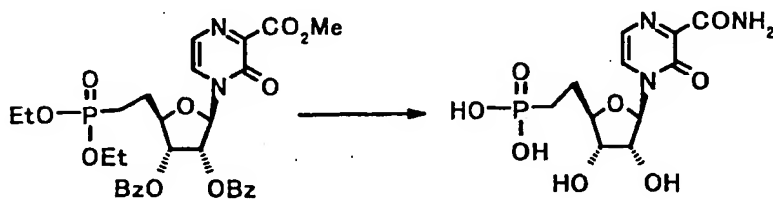


(2S)-{[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-フロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イルメトキシ]-フェノキシ-ホスホリルアミノ}-プロピオニックアシッド メチルエステル190mgから、実施例2と同様にして白色固形物の(2S)-{[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-(3-カルバモイル-2-オキソ-2H-ピラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-フラン-2-イルメトキシ]-フェノキシ-ホスホリルアミノ}-プロピオニックアシッド メチルエステル49mgを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1735, 1676, 1661

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 1.21, 1.23(3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.57, 3.58(3H, s), 3.81-3.98(2H, m), 4.02-4.04(1H, m), 4.12-4.41(3H, m), 5.60(2H, brs), 5.91-5.94(1H, m), 6.10-6.20(1H, m), 7.15-7.24(3H, m), 7.34-7.45(3H, m), 7.73(1H, brs), 7.81, 7.86(1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 8.29(1H, brs)

#### 実施例9



メチル 4-[(2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-ビス(ベンゾイルオキシ)-5-[2-(ジエトキシホスホリル)エチル]テトラヒドロ-2-フラン-2-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジニルカルボキシレート0.20gをアセトニトリル2.0mLに溶解させ、氷冷下、プロモトリメチルケイ素0.33mLを加え、0℃で30分、室温で1時間攪拌した。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた固形物にメタノール2.0mLを加え溶解後、氷冷下、アンモニアガスを吹き込み飽和させ、室温で3時間攪拌した。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、水10mLを加え、クロロホルムで洗浄した。不溶物を濾過後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液 ; 水]で精製し、淡黄色固形物の2-[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラン-2-イル]エチルホスホリック アシッド28mgを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1676

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値 : 1.7-1.95 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 3.95-4.0 (1H, m), 4.2-4.25 (1H, m), 4.33 (1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 6.06 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ )

# 実施例 10

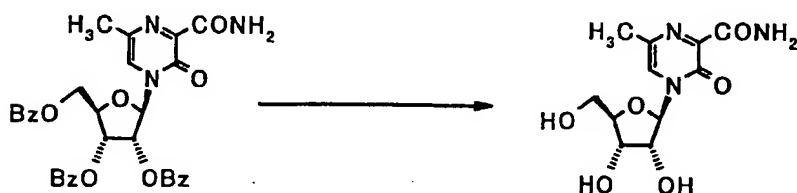


3-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピラジンカルボキサミド0.43 g から参考例6と同様にして、黄色油状の[(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-メチル-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ-2-フラニル]メチルベンゾエート1.2 gを得た。

10 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1727, 1686, 1654

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.15 (3H, s), 4.67 (1H, dd,  $J=3.4, 12.7\text{Hz}$ ), 4.85-4.88 (1H, m), 4.99 (1H, dd,  $J=2.4, 12.7\text{Hz}$ ), 5.88-5.95 (2H, m), 6.03 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.47 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.36-7.65 (10H, m), 7.93-8.00 (4H, m), 8.10-8.13 (2H, m), 9.12 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ )

# 15 実施例 11



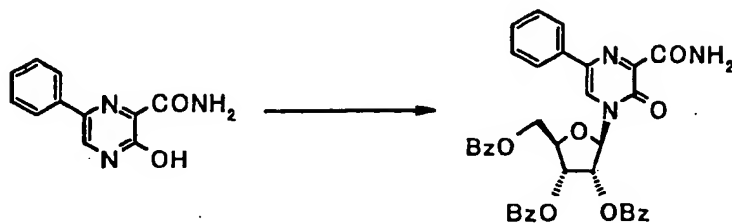
[(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-メチル-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ-2-フラニル]メチルベンゾエート1.05 g から参考例7と同様にして、淡黄色固体の4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド0.4 gを得た。

20 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1698, 1654

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  値 : 2.24 (3H, s), 3.62-3.67 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m),

3.94-4.01 (3H, m), 5.10 (1H, d, J=5.1Hz), 5.32 (1H, t, J=4.8Hz), 5.62 (1H, d, J=3.2Hz),  
5.92 (1H, d, J=1.7Hz), 7.76 (1H, brs), 8.16 (1H, s), 8.48 (1H, brs)

### 実施例 1 2

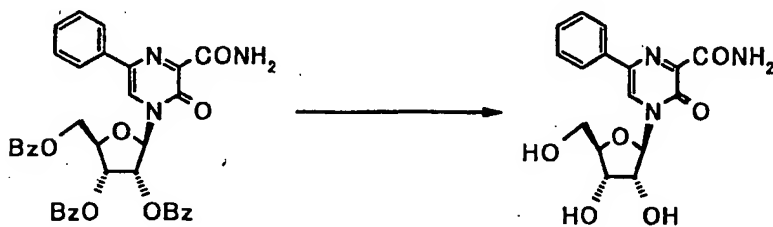


- 5 3-ヒドロキシ-6-フェニル-2-ピラジンカルボキサミド0.35 g から参考例 6 と同様に、黄色油状の[(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-5-フェニル-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ-2-フラニル]メチル ベンゾエート0.5 g を得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1720, 1717, 1684, 1654

- 10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  値 : 4.77 (1H, dd, J=3.6, 12.4Hz), 4.90-4.97 (2H, m), 5.93-5.99 (2H, m), 6.03 (1H, d, J=3.7Hz), 6.58 (1H, d, J=4.2Hz), 7.32-7.68 (14H, m), 7.95-8.05 (6H, m), 8.11 (1H, s), 8.93 (1H, d, J=3.4Hz)

### 実施例 1 3



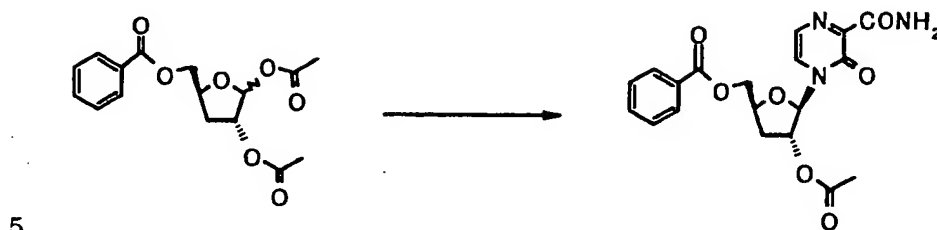
- 15 [(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-5-フェニル-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ-2-フラニル]メチル ベンゾエート0.48 g から参考例 7 と同様に、黄色固体の4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-6-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミド0.12 g を得た。

- 20 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1685, 1670, 1654

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  値 : 3.71-3.75 (1H, m), 3.93-3.97 (1H, m), 4.02-

4. 15 (3H, m), 5. 10 (1H, d, J=6. 6Hz), 5. 67 (1H, t, J=4. 0Hz), 5. 73 (1H, d, J=4. 6Hz),  
5. 96 (1H, s), 7. 32-7. 46 (3H, m), 7. 82 (1H, brs), 7. 88 (2H, d, J=7. 8Hz), 8. 43 (1H, brs),  
9. 07 (1H, s)

#### 実施例 1 4

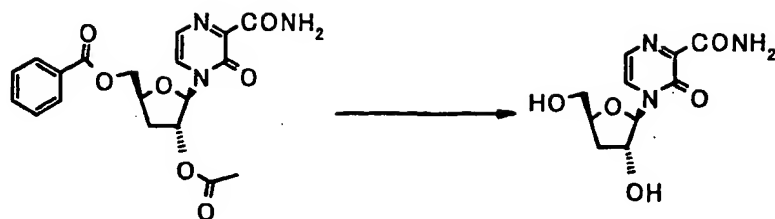


- 3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド0. 24gを1, 1, 1-3, 3, 3-ヘキサメ  
チルジシラザン5mLに懸濁させ、2時間還流した。冷却後、減圧下で溶媒を留去  
した後、キシレン5mLを加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物にアセト  
ニトリル12. 5mL、[(2S, 4R)-4, 5-ビス(アセチロキシ)テトラヒドロ-2-フラニル]  
10 メチル ベンゾエート0. 50g、塩化スズ (IV) 0. 29mLを順次添加し、室温で30分攪  
拌した。反応液に水を加え、減圧下で有機溶媒を留去した後、残留物に飽和炭酸  
水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した後、有機層を分取  
し、さらに水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウ  
ムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマト  
15 グラフィー[溶離液；クロロホルム：メタノール=16：1] で精製し、淡黄色固体  
の{(2S, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピ  
ラジニル]テトラヒドロ-2-フラニル}メチル ベンゾエート0. 61gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1743, 1706, 1667

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  値 : 2. 13-2. 23 (5H, m), 4. 67 (1H, dd, J=4. 0, 12. 8Hz), 4. 78-  
20 4. 85 (2H, m), 5. 48 (1H, d, J=4. 0Hz), 6. 05 (1H, s), 6. 61 (1H, brs), 7. 47-7. 51 (2H, m),  
7. 58 (1H, d, J=4. 0Hz), 7. 62-7. 66 (1H, m), 7. 96 (1H, d, J=4. 0Hz), 8. 02-8. 04 (2H, m),  
9. 06 (1H, brs)

#### 実施例 1 5

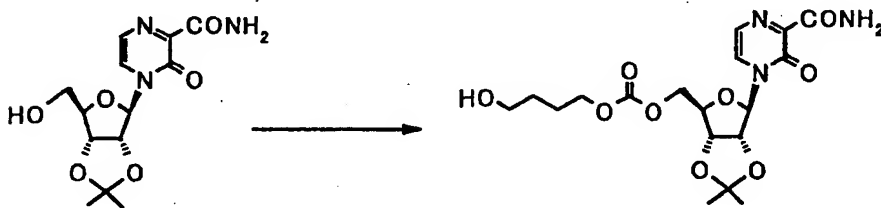


- {(2S, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-2-フラニル}メチル ベンゾエート1.21gをメタノール36mLに溶解させ、氷冷下で、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液1.28gを添加し、同温度で1時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸を加え、pH5に調整した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1〕で精製後、2-プロパノール、酢酸エチルの混合溶媒を加え、沈殿物を濾取し、白色固体の4-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジニカルボキサミド0.47gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1682, 1654

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 1.72(1H, dd,  $J=5.2, 13.2\text{Hz}$ ), 1.86-1.93(1H, m), 3.61-3.66(1H, m), 3.88-3.93(1H, m), 4.25(1H, t,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 4.43-4.48(1H, m), 5.28(1H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 5.77(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 5.82(1H, s), 7.56(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.76(1H, brs), 8.37(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 8.42(1H, brs)

#### 実施例 16



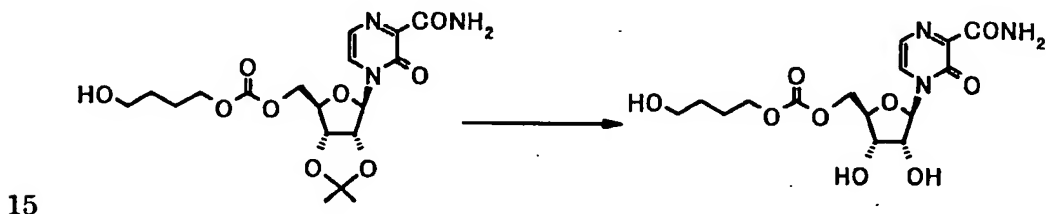
- 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジニカルボキサミド0.5gをN,N-ジメチルホルムアミド5mLに溶解させ、1,1'-カルボニルジイミダゾール0.29gを加え、室温で1時間攪拌した後、1,4-ブタンジオール0.21mLを添加し、室温で1時間、60℃で1時間攪拌し、さらに1,4-ブタンジオール0.29mLを添加し、60℃で3時間攪拌した。減圧下に反応液を濃縮した後、

酢酸エチル30mL、水30mL、飽和食塩水5mLを加え、有機層を分取し、次いで、水層を酢酸エチル20mLで抽出した。有機層を集め、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー  
 [溶離液；酢酸エチル：メタノール＝10：1] で精製し、淡黄色油状物の  
 5 {(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル}メチル 4-ヒドロキシブチル カーボネート0.31gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1750, 1684, 1654

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.41 (3H, s), 1.47-1.54 (2H, m), 1.62-1.68 (5H, m), 3.60-  
 10 3.66 (2H, m), 4.04-4.16 (2H, m), 4.32 (1H, dd,  $J=3.2, 12.4\text{Hz}$ ), 4.48 (1H, dd,  $J=2.2, 12.2\text{Hz}$ ), 4.73-4.76 (1H, m), 4.79 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 4.92 (1H, dd,  $J=1.8, 6.2\text{Hz}$ ), 5.98 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.31 (1H, d,  $J=23.6\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.78 (1H, br), 9.25 (1H, brs)

#### 実施例 17

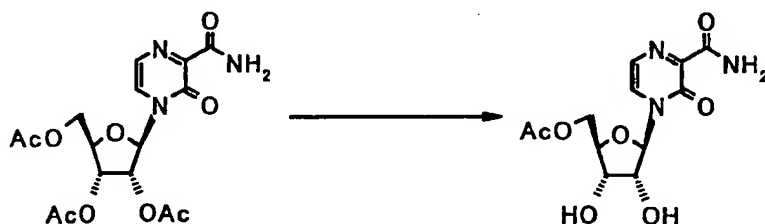


{(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル}メチル 4-ヒドロキシブチル カーボネート1.2gをメタノール8mL、水60mLの混合溶媒に溶解させ、ダウエックス50WX4-200イオン交換樹脂 (H+form) 19gを添加し、室温で3時  
 20 間攪拌した後、樹脂を濾去し、メタノール次いで水で樹脂を洗浄した。得られた濾液と洗浄液を合わせ、減圧下溶媒を留去した。残留物を水に溶解させ、凍結乾燥させた後、得られた固体をアセトニトリル、次いでクロロホルムで洗浄し、無色固体の{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランイル}メチル 4-ヒドロキシブチル  
 25 カーボネート0.16gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1745, 1664

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 1.45-1.51 (2H, m), 1.64-1.67 (2H, m), 3.40-3.42 (2H, m), 3.90 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.08-4.15 (4H, m), 4.36-4.47 (3H, m), 5.38 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.74 (1H, brs), 5.92 (1H, s), 7.50 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, brs), 7.81 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, brs)

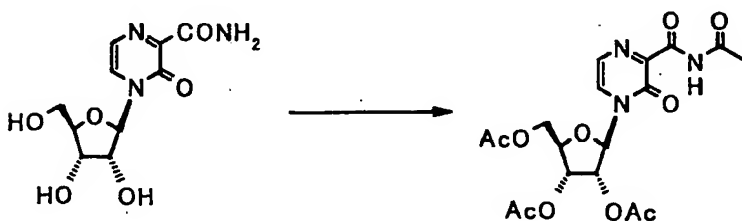
# 5 実施例 18



(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[(アセチロキシ)メチル]-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フラニル アセテート 200mgをピリジン2mLに溶解させ、ヒドラジニー水和物0.1mLを加え、室温で1時間間攪拌した。アセトンを加えた後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [溶離液 ; 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1] で精製し、白色固体の{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチル アセテート42mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 3.20 (3H, s), 3.90 (1H, dd,  $J=6.8, 11.5$ ), 4.06-4.09 (1H, m), 4.12-4.17 (1H, m), 4.31 (1H, dd,  $J=5.6, 12.7$ ), 4.35 (1H, dd,  $J=3.4, 12.7$ ), 5.33 (1H, d,  $J=6.6$ ), 5.73, (1H, d,  $J=5.1$ ), 5.90 (1H, d,  $J=2.0$ ), 7.57 (1H, d,  $J=4.4$ ), 7.75 (1H, brs), 7.85 (1H, d,  $J=4.4$ ), 8.31 (1H, brs)

# 実施例 19



20

4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルカルボキサミド5gを無水酢酸25

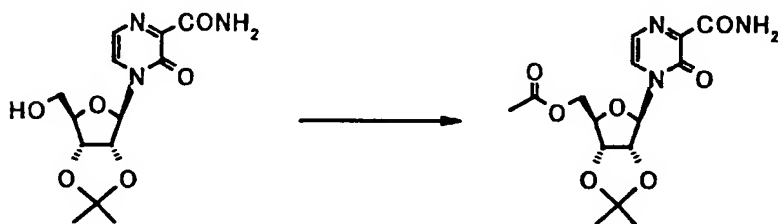


mLおよびピリジン12.5mLに懸濁し、50℃で1時間さらに70℃で1時間攪拌した。室温まで冷却後、不溶物を濾去した。減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；酢酸エチル〕で精製し、淡黄色固形物の  
 (2R, 3R, 4R, 5R)-2-[3-[(アセチルアミノ)カルボニル]-2-オキソ-1(2H)-ピラジニ  
 5 ル]-4-(アセチロキシ)-5-[(アセチロキシ)メチル]テトラヒドロ-3-フランル アセテート1.26 gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1750, 1709

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 2.06(6H, s), 2.09(3H, s), 2.17(3H, s), 4.26-  
 4.42(3H, m), 5.35(1H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.50(1H, dd,  $J=3.7, 6.1\text{Hz}$ ), 6.06(1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ),  
 10 7.50(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 11.44(1H, s)

#### 実施例 20



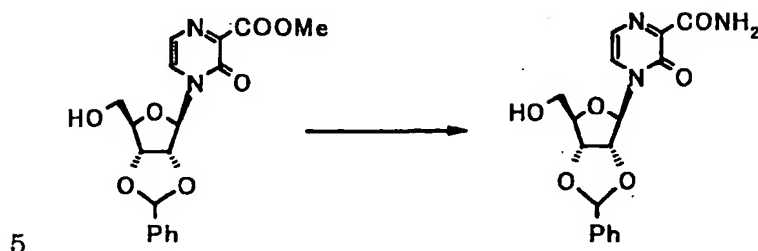
4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ  
 [3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジニカルボ  
 15 キサミド0.2 gを無水酢酸1mLおよびピリジン4mLに懸濁させ、室温で1時間攪拌  
 した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物に水5mLを加え、酢酸エチル5mLで10回抽  
 出した。有機層を合わせ、水1mLを加え、2mol/L塩酸を用いてpH3に調整した。  
 有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで  
 乾燥させ、減圧で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマト  
 20 グラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール=10：1〕で精製し、淡黄色油  
 状の{(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-  
 2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル}メチル アセ  
 テート0.15 gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1743, 1685

25  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.41(3H, s), 1.65(3H, s), 1.94(3H, s), 4.32(1H, dd,  $J=4.4$ ,

12.5Hz), 4.40(1H, dd, J=2.9, 12.5Hz), 4.68-4.71(1H, m), 4.76(1H, dd, J=2.9; 6.1Hz),  
4.87(1H, dd, J=2.1, 6.2Hz), 5.95(1H, d, J=2.0Hz), 6.17(1H, brs), 7.70(1H, d,  
J=4.2Hz), 7.80(1H, d, J=4.2Hz), 9.13(1H, brs)

### 実施例 2 1

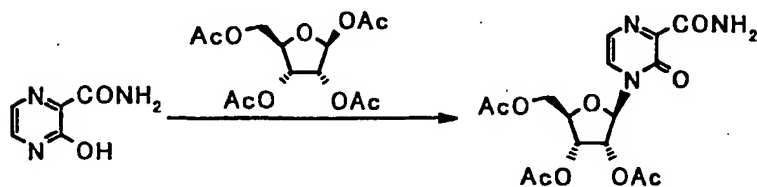


メチル 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルテトラヒドロ  
フロ [3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカ  
ルボキシレート 0.5 g を約5mol/L乾燥アンモニアメタノール溶液15mLに懸濁させ、  
室温で3時間攪拌した。析出物を濾取し、メタノールで洗浄し、無色固体の4-  
10 [(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルテトラヒドロフロ [3, 4-  
d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジンカルボキサミ  
ド 0.34 g を得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1684

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 3.61-3.75(2H, m), 4.52-4.54(1H, m), 4.87(1H, dd, J=2.4,  
15 6.3Hz), 5.00(1H, dd, J=2.2, 6.6Hz), 5.25(1H, t, J=4.9Hz), 5.96(1H, s), 6.10(1H, d, J  
=2.0Hz), 7.45-7.48(3H, m), 7.54-7.57(3H, m), 7.76(1H, brs), 8.06(1H, d, J=4.4Hz),  
8.34(1H, brs)

### 実施例 2 2

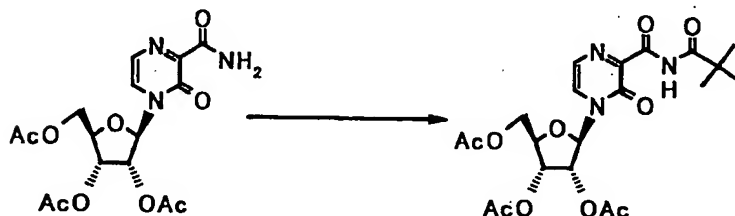


20 3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド 1.39g を 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチル  
ジシラザン 10mL に懸濁させ、1時間還流した。冷却後、減圧下で溶媒を留去した  
後、トルエン 5mL を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物にアセトニト

リル15mL、 $\beta$ -D-リボフラノース 1,2,3,5-テトラアセテート4.14g、トリフル  
オロメタンスルホン酸トリメチルシリル1.99mLを順次添加し、室温で2時間攪拌  
した後、 $\beta$ -D-リボフラノース1,2,3,5-テトラアセテート0.95gを加え、さら  
に室温で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、クロロホルム、水を加え、  
5 有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネ  
シウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチルを加え、  
沈殿物を濾取し、(2R,3R,4R,5R)-4-(アセチロキシ)-2-[(アセチロキシ)メチル]-  
5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フラニ  
ル アセテート1.73gを得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.10 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.17 (3H, s), 4.40-4.52 (3H, m),  
5.29 (1H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.48 (1H, dd,  $J=3.2, 5.1\text{Hz}$ ), 6.05 (1H, brs), 6.16 (1H, d,  
 $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 8.98 (1H, brs),

### 実施例 2 3

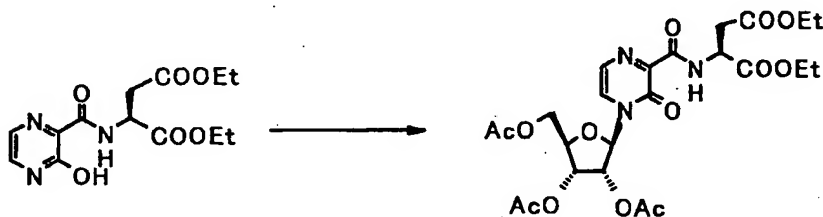


15 (2R,3R,4R,5R)-4-(アセチロキシ)-2-[(アセチロキシ)メチル]-5-[3-(アミノカ  
ルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フラニル アセテート  
0.40gをテトラヒドロフランに懸濁させ、氷冷下、水素化ナトリウム (60%ミネ  
ラルオイル懸濁液) 0.06g、ピバロイルクロリド0.14mLを順次添加し、室温で2時  
間攪拌した後、水素化ナトリウム (60%ミネラルオイル懸濁液) 0.06g、ピバロ  
20 イルクロリド0.14mLを添加し、室温で1時間攪拌し、さらに、水素化ナトリウム  
(60%ミネラルオイル懸濁液) 0.06g、ピバロイルクロリド0.14mLを添加し、室  
温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、有機層を分取した後、水  
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去し、得られた残  
留物をシリカゲルクロマトグラフィー [溶離液 ;  $n$ -ヘキサン : 酢酸エチル = 3 :  
25 1] で精製し、黄色固体の(2R,3R,4R,5R)-4-(アセチロキシ)-2-[(アセチロキシ)  
メチル]-5-[3-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]カルボニル]-2-オキソ-

1 (2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フラニル アセテート0.14gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.30 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.16 (6H, s), 4.39-4.49 (2H, m), 4.52-4.55 (1H, m), 5.29 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.48 (1H, dd,  $J=3.7, 5.6\text{Hz}$ ), 6.22 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 11.82 (1H, brs)

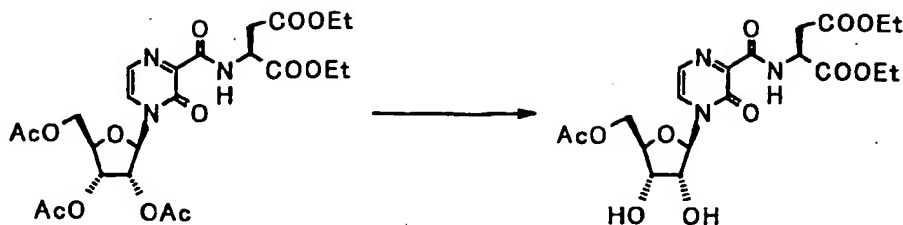
## 5 実施例 2 4



ジエチル (2S)-2-[(3-ヒドロキシ-2-ピラジニル)カルボニル]アミノ}ブタンジ  
 ジオエート0.16gを1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン2mLに懸濁させ、1時間  
 還流した。冷却後、減圧下で溶媒を留去した後、トルエン1mLを加え、減圧下溶  
 媒を留去した。得られた残留物にアセトニトリル2mL、 $\beta$ -D-リボフラノース  
 1,2,3,5-テトラアセテート0.24g、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシ  
 リル0.11mLを順次添加し、室温で1時間攪拌した。クロロホルム、水を加え、有  
 機層を分取した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、  
 無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を  
 シリカゲルクロマトグラフィー [溶離液 ; クロロホルム : メタノール=40 : 1]  
 で精製し、淡黄色固体のジエチル (2S)-2-[(4-{(2R,3R,4R,5R)-3,4-ビス(アセ  
 チロキシ)-5-[(アセチロキシ)メチル]テトラヒドロ-2-フラニル}-3-オキシ-3,4-  
 ジヒドロ-2-ピラジニル)カルボニル]アミノ}ブタンジ  
 ジオエート0.25gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.25 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.28 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.10 (3H, s),  
 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.98 (1H, dd,  $J=4.8, 17.2\text{Hz}$ ), 3.11 (1H, dd,  $J=4.8\text{Hz}, 17.2\text{Hz}$ ),  
 4.13-4.18 (2H, m), 4.21-4.28 (2H, m), 4.40-4.47 (2H, m), 4.49-4.51 (1H, m),  
 5.09-5.12 (1H, m), 5.26-5.28 (1H, m), 5.43-5.44 (1H, m), 6.27 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ),  
 7.77 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 10.13 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ )

## 実施例 2 5

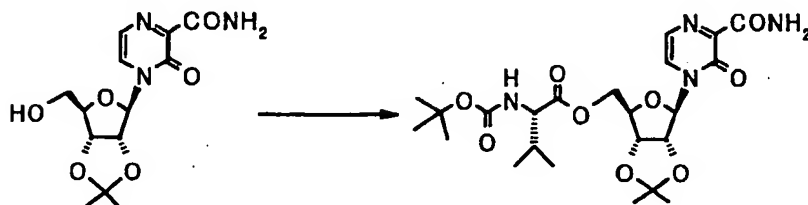


- ジエチル (2S)-2-[[[4-[(2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ビス(アセチロキシ)-5-[(アセチロキシ)メチル]テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニル)カルボニル]アミノ}ブタンジオエート0.21gをエタノールに溶解させ、氷冷下、
- 5 ナトリウムエトキシド75mgを添加し、室温で1時間攪拌した後、攪拌を停止して、室温で一晩放置した。酢酸0.13mL、水1mLを順次添加した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール=40：1〕で精製し、得られた残留物に酢酸エチル、*n*-ヘキサンを加え、沈殿物を濾取し、黄色固体のジエチル (2S)-2-[[[4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-5-[(アセチロキシ)メチル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニル)カルボニル]アミノ}ブタンジオエート39mgを得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1739, 1670

- <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値 : 1.18(6H, t, J=6.8Hz), 2.10(3H, s), 2.89(2H, brs),
- 15 3.90(1H, brs), 4.07-4.15(6H, m), 4.30-4.38(2H, m), 4.87-4.92(1H, m), 5.30-5.34(1H, m), 5.77-5.79(1H, m), 5.91(1H, s), 7.70(1H, d, J=3.4Hz), 7.96(1H, d, J=3.4Hz), 9.83(1H, d, J=7.6Hz)

#### 実施例 26



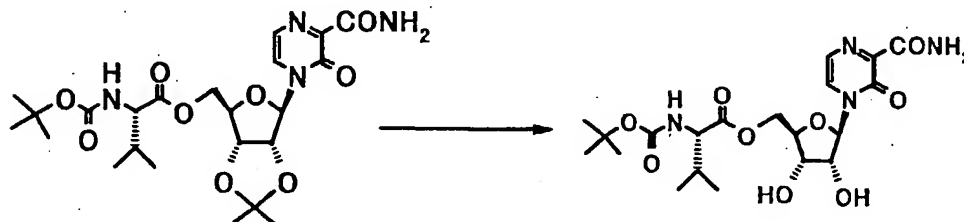
- 20 4-[(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルカルボキサミド0.31gをN,N-ジメチルホルムアミド2mLに溶解させ、N-(*t*-ブトキシ

カルボニル) -L-バリン0.33g、4-ジメチルアミノピリジン12mg、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド0.41gを順次添加し、室温で2時間攪拌した。酢酸0.5mLを添加し、室温で30分攪拌した後、酢酸エチル、水を加え、不溶物を濾去した。有機層を分取し、1mol/L塩酸で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー

5 [溶離液；酢酸エチル] で精製し、黄色固体の{(3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル}メチル (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノエート0.40gを得た。

10 <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値 : 0.83-0.86(6H, m), 1.30(3H, s), 1.38(9H, s), 1.52(3H, s), 1.86-1.95(1H, m), 3.79(1H, t, J=7.2Hz), 4.27-4.34(2H, m), 4.46(1H, brs), 4.78-4.80(1H, m), 5.03(1H, d, J=6.1Hz), 6.00(1H, s), 7.24(1H, d, J=7.2Hz), 7.54(1H, d, J=4.3Hz), 7.77(1H, brs), 7.86(1H, d, J=4.3Hz), 8.28(1H, brs)

#### 実施例 27



15

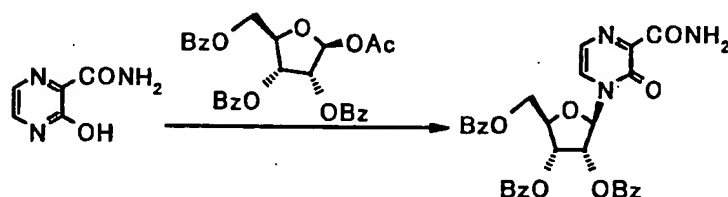
((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル}メチル (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノエート0.26gをメタノール3mL、水3mLの混合溶媒に溶解させ、ダウエックス50WX4-200イオン交換樹脂

20 (H<sup>+</sup>form) 2.6gを添加し、室温で3時間攪拌した後、樹脂を濾去し、メタノール、次いで水で樹脂を洗浄した。得られた濾液と洗浄液を合わせ、減圧下溶媒を留去した後、トルエン2mLを加え、減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体の

25 {(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチル (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノエート70mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  値 : 0.87-0.91 (6H, m), 1.38 (9H, s), 1.97-2.05 (1H, m), 3.53 (2H, br), 3.85-3.93 (2H, m), 4.07 (1H, brs), 4.19 (1H, brs), 4.31-4.35 (1H, m), 4.39-4.42 (1H, m), 5.92 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, brs), 7.87 (1H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, brs)

## 5 実施例 28

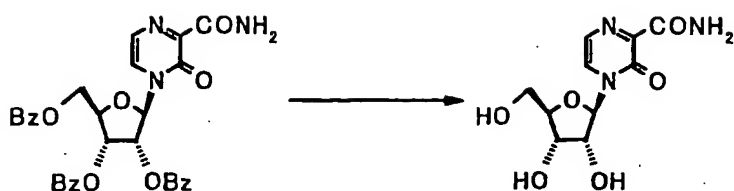


3-ヒドロキシ-2-ピラジニカルボキサミド14.1gをトルエン150mL懸濁させ、還流下1時間攪拌し、共沸脱水した。室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物に1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン42.3mLを加え、2時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮した後、トルエン45mLを加え、減圧下に溶媒を留去した。さらにトルエン45mLで同じ操作を二回繰り返した。得られた残留物をアセトニトリル40mLに溶解させ $\beta$ -D-リボフラノース1-アセテート2,3,5-トリベンゾエート48.4gのアセトニトリル100mL溶液に加え、室温で塩化スズ(IV) 25gを滴下した。50℃で4.5時間攪拌し、室温まで冷却後、炭酸水素ナトリウム100g、水500mLおよび塩化メチレン280mLの混合液に加えた。不溶物を濾過した後、有機層を分取した。得られた有機層を水50mL飽和塩化ナトリウム水溶液50mLで順次洗浄後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチル280mLおよび水30mLを加え、50℃に加熱し、次いで5℃まで冷却し、析出物を濾取することによって、灰白色固体の[(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ-2-フラニル]メチルベンゾエート40.9gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1729, 1683

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  値 : 4.69-4.78 (2H, m), 4.88-4.92 (1H, m), 5.97-6.05 (2H, m), 6.34 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.40-7.54 (7H, m), 7.62-7.71 (3H, m), 7.80 (1H, brs), 7.84-7.86 (2H, m), 7.95-8.03 (5H, m), 8.22 (1H, m)

## 実施例 29



[(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ-2-フラニル] メチル ベンゾエート35 gのメタノール330mL懸濁液に室温で水酸化ナトリウム2.2 gの水17.5mL溶液を加えた。

- 5 同温度で2時間攪拌した後、5℃まで冷却した。得られた析出物を濾取することによって、淡黄色固体の4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルカルボキサミド12.5 g (水分0.4%)を得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3406, 1654

- 10  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 3.65(1H, ddd,  $J=2.6, 5.1, 12.5\text{Hz}$ ), 3.81(1H, ddd,  $J=2.2, 4.8, 12.1\text{Hz}$ ), 3.96-4.00(2H, m), 4.01-4.03(1H, m), 5.10(1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.28(1H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 5.64(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.93(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.74(1H, s), 8.29(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 8.36(1H, s)

#### 実施例 29 (2)

- 15 実施例 29 で得られた4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルカルボキサミド11 gを水300mL (45℃) に溶解させ、活性炭1.1 gを添加し、10分間攪拌した。活性炭を濾過し、水20mLで二回洗浄した。濾液と洗液を合わせ、活性炭1.1 gを添加し、10分間攪拌した。活性炭を濾過し、水20mLで二回洗浄後、減圧下で濃縮した。
- 20 水90mLを加えた後、濾取することによって、無色結晶の4-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-ピラジニルカルボキサミド・一水和物9.35 g (水分6.8%)を得た。

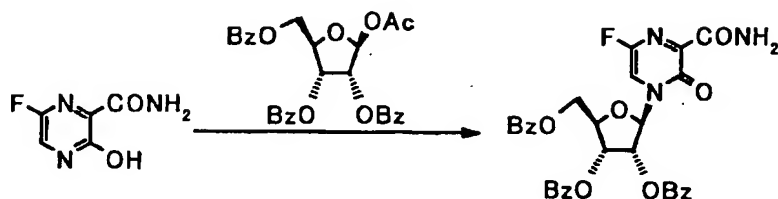
IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3578, 3399, 3091, 2929, 1674

- 25  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 3.65(1H, ddd,  $J=2.6, 5.1, 12.5\text{Hz}$ ), 3.81(1H, ddd,  $J=2.2, 4.8, 12.1\text{Hz}$ ), 3.96-4.00(2H, m), 4.01-4.03(1H, m), 5.10(1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.28(1H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 5.64(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.93(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.74(1H, s), 8.29(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 8.36(1H, s)



J=4.9Hz), 5.64(1H, d, J=4.8Hz), 5.93(1H, d, J=2.6Hz), 7.54(1H, d, J=4.0Hz), 7.74(1H, s), 8.29(1H, d, J=4.0Hz), 8.36(1H, s)

### 実施例 30

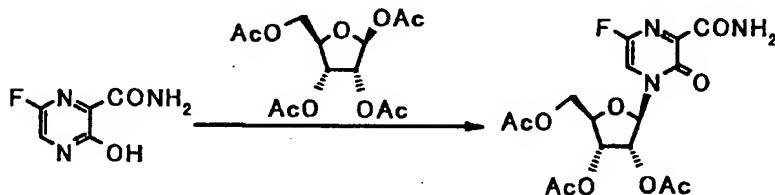


- 5 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド0.23gから参考例6と同様にして淡黄色固体の〔(2R, 3R, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ビス(ベンゾイロキシ)テトラヒドロ-2-フラニル〕メチルベンゾエート0.47gを得た。

10 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1726, 1690

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値 : 4.6-5.0(3H, m), 5.9-6.1(2H, m), 6.33(1H, s), 7.3-8.2(17H, m), 8.53(1H, brs)

### 実施例 31



- 15 6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド4.0gから、参考例6と同様にして、淡黄色固体の(2R, 3R, 4R, 5R)-4-(アセチロキシ)-2-[(アセチロキシ)メチル]-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]テトラヒドロ-3-フラニル アセテート7.37gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1748, 1715, 1662

- 20  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.04(3H, s), 2.08(3H, s), 2.18(3H, s) 4.47-4.58(3H, m), 5.20-5.34(1H, m), 5.51(1H, dd, J=2.3, 5.0Hz), 6.16(1H, d, J=2.2Hz), 6.41(1H, brs), 7.95(1H, d, J=5.6Hz), 8.94(1H, brs)

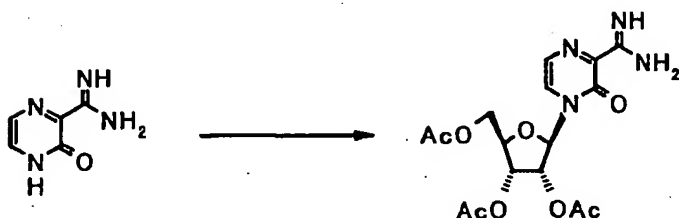
### 実施例 32



- 〔(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - [3 - (アミノカルボニル) - 5 - フルオ  
 ロー2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル] - 3, 4 - ビス (ベンゾイロキシ)  
 テトラヒドロ - 2 - フラニル] メチル ベンゾエート0.15gをメタノール2.0mLに  
 5 溶解させ、氷冷下、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液0.14gを添加し、  
 同温度で20分間、室温で30分間攪拌した。反応混合物に1mol/L塩酸0.75mLを加え、  
 減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離  
 液；クロロホルム：メタノール=5：1〕で精製後、イソプロパノールおよびジエ  
 チルエーテルを加え、濾取し、4 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒド  
 10 ロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 - フラニル] - 6 - フルオ  
 ロー3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ピラジニカルボキサミド40mgを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1686

### 実施例 3 3



- 15 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ピラジニカルボキシミダミド0.20gおよび  
 硫酸アンモニウム10mgを1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザン2.0mLに懸  
 濁させ、窒素気流下、10分間加熱還流した。硫酸アンモニウム9.0mgを加え、さ  
 らに2時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、減圧下に溶媒を留去した。得ら  
 れた残留物をアセトニトリル4.0mLに溶解させ、 $\beta$  - D - リボフラノース - 1, 2,  
 20 3, 5 - テトラアセテート0.46gおよび塩化スズ (IV) 0.34mLを順次添加し、室温  
 で3時間攪拌した。反応混合物にトリフルオロ酢酸10  $\mu$ L、水1.0mLを加え、減圧  
 下に溶媒を留去した。3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ピラジニカルボキシ  
 ミダミド0.05gを用いて同様の反応を繰り返して得た反応混合物と合わせ、逆相

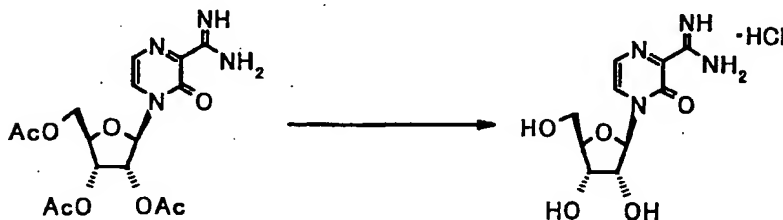
シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；アセトニトリル：水＝１：４〕で精製し、淡黄色固形物の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（アセチロキシ）－２－〔（アセチロキシ）メチル〕－５－〔３－〔アミノ（イミノ）メチル〕－２－オキソ－１（２Ｈ）－ピラジニル〕テトラヒドロ－３－フラニル アセテート

5 0.34gを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3392, 1750, 1685

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.11(3H, s), 2.16(6H, s), 4.4-4.7(3H, m), 5.31(1H, t,  $J=5.4$  Hz), 5.5-5.6(1H, m), 6.22(1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.8-8.0(1H, m), 8.1-8.3(1H, m), 8.67(1H, brs), 10.45(2H, brs)

#### 10 実施例 3 4



（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（アセチロキシ）－２－〔（アセチロキシ）メチル〕－５－〔３－〔アミノ（イミノ）メチル〕－２－オキソ－１（２Ｈ）－ピラジニル〕テトラヒドロ－３－フラニル アセテート0.10gを氷冷下、25%アン

15 モニア水5.0mLを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸4.9mLを加え、減圧下に溶媒を留去した。（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（アセチロキシ）－２－〔（アセチロキシ）メチル〕－５－〔３－〔アミノ（イミノ）メチル〕－２－オキソ－１（２Ｈ）－ピラジニル〕テトラヒドロ－３－フラニル アセテート20mgを用いて同様に反応を行ったものと合わせ、逆相シリカゲルカラムクロマト

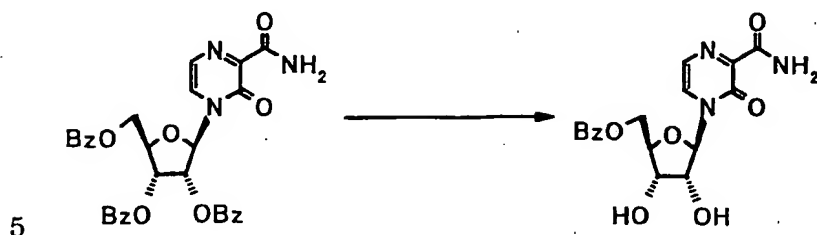
20 グラフィー〔溶離液；水〕で精製した。得られた固形物に1mol/L塩酸5.0mLを加え、減圧下に溶媒を留去し、さらに1mol/L塩酸5.0mLを加え、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物にエタノールを加え、固形物を濾取し、淡黄色固形物の4－〔（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２－フラニル〕－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２－ピラ

25 ジンカルボキシイミダミドの塩酸塩30mgを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3374, 3281, 1690

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値 : 3.7-3.9(2H, m), 3.9-4.2(3H, m), 5.1-5.3(1H, m), 5.3-5.6(1H, m), 5.6-5.8(1H, m), 5.90(1H, s), 7.86(1H, d, J=4.0Hz), 8.76(1H, d, J=4.0Hz), 9.44(4H, brs)

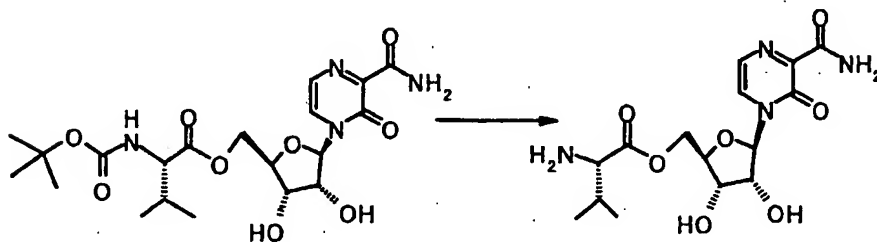
### 実施例 3 5



{ (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - [ 3 - (アミノカルボニル) - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル ] - 3, 4 - ビス (ベンゾイロキシ) テトラヒドロ - 2 - フラニル } メチル ベンゾエート 200mg から、実施例 18 と同様にして { (2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - [ 3 - (アミノカルボニル) - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル ] - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - 2 - フラニル }  
10      メチル ベンゾエート 37mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値 : 4.06(1H, dd, J= 6.6, 12.7), 4.12-4.15(1H, m), 4.28-4.32(1H, m), 4.59(1H, dd, J=5.1, 12.2), 4.67(1H, dd, J=2.7, 12.5), 5.40(1H, d, J=6.3), 5.76(1H, d, J=4.9), 5.91(1H, d, J=2.0), 7.37(1H, d, J=4.4), 7.57(2H, t, J=7.8),  
15      7.71(1H, dd, J=7.1, 7.6), 7.75(1H, brs), 7.85(1H, d, J=4.2), 8.01(2H, dd, J=1.0, 7.4), 8.30(1H, brs)

### 実施例 3 6



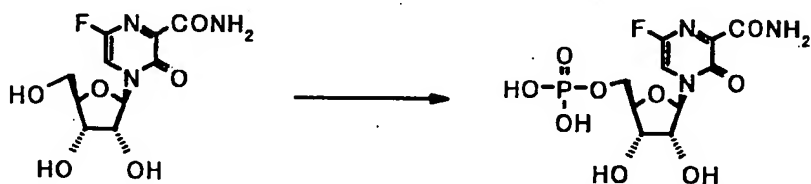
{ (2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - [ 3 - (アミノカルボニル) - 2 - オキソ - 1 (2H) - ピラジニル ] - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロ - 2 - フラニル } メチル (2S) - 2 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 3 - メチルブタノエート 100mg をトリフルオロ酢酸 1mL と水 0.1mL の混  
20

合溶媒に溶解させ、室温で1時間攪拌した。減圧下でトリフルオロ酢酸を留去し、水を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8に調整し、逆相シリカゲルクロマトグラフィー〔溶離液；10%アセトニトリル水溶液〕で精製した後、エタノールで共沸し、白色固体の{(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}メチル(2S)-2-アミノ-3-メチルブタノエート59mgを得た。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1724, 1670, 1653

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $D_2O$ )  $\delta$  値 : 0.84(3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 0.89(3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.82-1.90(1H, m), 3.22(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.88-3.94(1H, m), 4.09(1H, s), 4.17-4.20(1H, m), 4.36-4.38(2H, m), 5.91(1H, s), 7.58(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=4.0$ )

#### 実施例 37



4-[(2R, 3R, 4S, 5R)]-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-フルオロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-ピラジニルカルボキサミド58mgをりん酸トリメチル1mLに懸濁させ、氷冷下、ピリジン37  $\mu\text{L}$ 、オキシ塩化リン49  $\mu\text{L}$ を順次添加し、同温度で1時間攪拌した。1mol/L炭酸水素トリエチルアンモニウム水溶液3mLを加え、15分攪拌した後、減圧下で溶媒を留去し、イオン交換カラムクロマトグラフィー〔溶離液；0.1mol/L炭酸水素トリエチルアンモニウム水溶液〕、次いで、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；水〕で精製し、固体の[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル]メチルホスフェートのトリエチルアンモニウム塩39mgを得た。

上記で得られたモノリン酸・トリエチルアンモニウム塩36mgのメタノール0.5mL懸濁液に、室温で過塩素酸ナトリウム0.14gのアセトン3mL溶液を加え、30分攪拌した。析出物を濾取し、アセトンで洗浄することにより、淡黄色固体の

[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-[3-(アミノカルボニル)-5-フルオロ-2-オキソ-1(2H)-ピラジニル]-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラン]メチルホスフェートのナトリウム塩27mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$   $\delta$  値 : 4.13-4.18(1H, m), 4.29-4.40(4H, m), 6.10(1H, s), 8.46(1H, d,

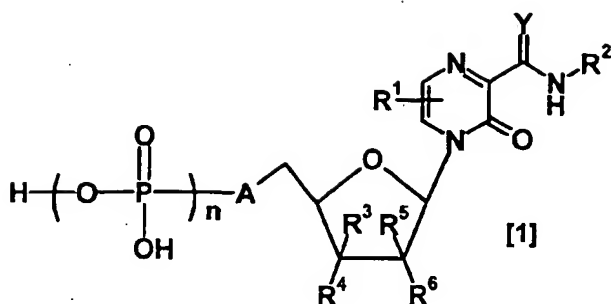
5 J=4.9Hz)

#### 産業上の利用可能性

- 上記の試験例により、ピラジヌクレオチド・トリリン酸類似体が、ウイルスポリメラーゼ阻害試験において、ウイルスポリメラーゼを特異的に阻害する活性を示すこと、また、一般的にヌクレオチドは細胞膜を透過して細胞内に移行できないことが知られているが、本発明で示す置換基で修飾したピラジヌカルボキサミドヌクレオチドは細胞内に移行し、抗ウイルス活性を示すこと、さらに、ピラジヌクレオシドは、投与した動物の生体内でピラジヌクレオチド・トリリン酸類似体に変換されることが明らかとなった。従って、本発明のヌクレオチドキナーゼなどのキナーゼで生成させたピラジヌクレオチド・ピラジヌクレオシド類似体またはその塩を利用することを特徴とするウイルス増殖阻害および/または殺ウイルス方法は、ウイルス感染症の治療法として有用である。また、本発明の新規なピラジヌクレオチド・ピラジヌクレオシド類似体またはその塩はウイルス感染症の予防・治療薬として有用である。
- 10
- 15

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 [1]



- 5 「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$ は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を；Aは、酸素原子またはメチレン基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を；nは、0～3の整数を示す。」
- 10 で表されるピラジヌクレオチド類似体またはその塩を利用することを特徴とするウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。
2. 一般式 [1] で表されるピラジヌクレオチド類似体において、Yが酸素原子である化合物またはその塩を利用することを特徴とする請求項1に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。
- 15 3. 一般式 [1] で表されるピラジヌクレオチド類似体において、nが1～3である化合物またはその塩を利用することを特徴とする請求項1または2に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。
4. 一般式 [1] で表されるピラジヌクレオチド類似体において、ピラジン環の置換基が、ハロゲン原子；ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アミノまたはアルキルアミノ基で置換されていてもよいアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基；シクロアルキル基；ヒドロキシル基；アルコキシ基；シクロアルキルオキシ基；アルコキシカルボニル基；メルカプト基；アリール基で置換されてもよいアルキルチオ基；アリール基；アリールオキシ基；アリールチオ基；アリールアミノ基；シアノ基；ニ
- 20

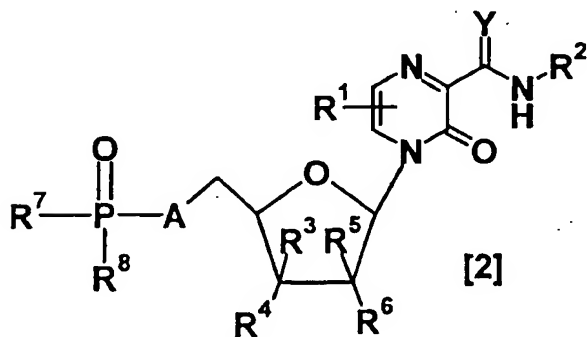
トロ基；アシル基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基；アシル基；カルボキシル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；アルキルカルバモイル基および複素環式基から選ばれる一つ以上の基である化合物またはその塩を利用することを特徴とする請求項 1～3 に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

5 5. 一般式 [1] で表されるピラジヌクレオチド類似体において、n が 3 である化合物またはその塩を利用することを特徴とする請求項 1～4 に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

6. キナーゼによって生成される一般式 [1] のピラジヌクレオチド類似体  
10 またはその塩を利用することを特徴とする請求項 1～5 に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

7. ヌクレオチドキナーゼによって生成される一般式 [1] のピラジヌクレオチド類似体またはその塩を利用することを特徴とする請求項 1～5 に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

15 8. 一般式 [1] のピラジヌクレオチド類似体またはその塩が、一般式 [2]

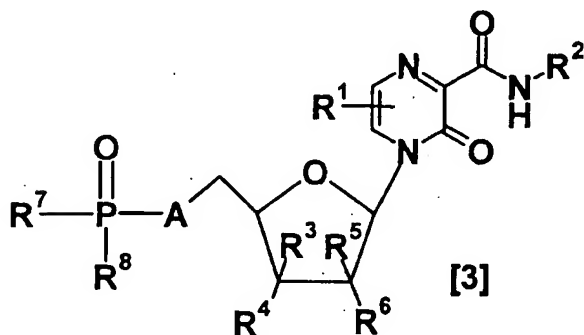


「式中、 $R^1$  は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$  は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシア  
20 ルキル基を； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を； $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ独立して生理的条件下に分解されるリン酸もしくはホスホン酸の保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を；A は、酸素原子またはメチレン基を；Y



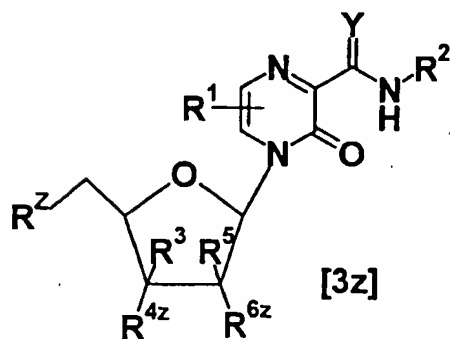
は、酸素原子またはイミノ基を示す。」で表されるピラジヌクレオチド類似体またはその塩から誘導されたものである請求項 1～7 に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

9. 一般式 [1] のピラジヌクレオチド類似体またはその塩が、一般式  
5 [3]



- 「式中、 $R^1$  は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$  は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、同一または異なって、水素原子、  
10 置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を； $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ独立して生理的条件下に分解されるリン酸もしくはホスホン酸の保護または置換されていてもよいヒドロキシル基；A は、酸素原子またはメチレン基を示す。」で表されるピラジヌクレオチド類似体またはその塩から誘導されたものである請求項 1～8 に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

- 15 10. 一般式 [3z]



「式中、 $R^1$  は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$  は、水素原子、ア

シル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； $R^3$ 、 $R^{4Z}$ 、 $R^5$ および $R^{6Z}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基または $R^{4Z}$ および $R^{6Z}$ が一緒になって置換されていてもよいーOーアルキレンーOーで表される基を；

- 5  $R^Z$ は、生理的条件下に分解される保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を示す。」で表されるピラジヌクレオシド類似体またはその塩を利用することを特徴とするウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

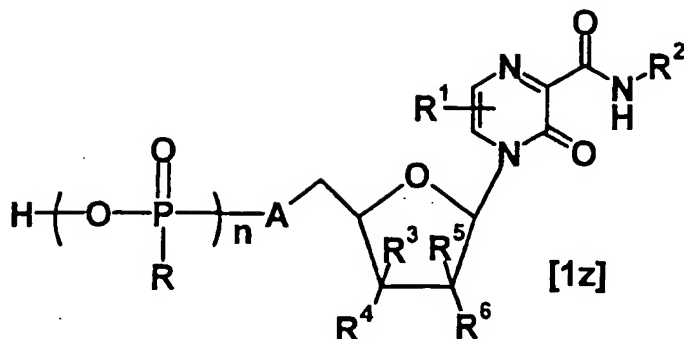
11. 一般式 [3 z] のピラジヌクレオチド類似体またはその塩において、Y  
10 が、イミノ基である請求項10に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

12. ポリメラーゼ阻害作用を利用すること特徴とする請求項1～11に記載のウイルス増殖阻害および／または殺ウイルス方法。

13. ウイルスが、インフルエンザウイルス、RSウイルス、エイズウイルス、  
15 パピローマウイルス、アデノウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ロタウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ムンプスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ラッサ熱ウイルス、麻疹ウイルス、フィロウイルス、日本脳炎ウイルス、黄  
20 熱病ウイルス、デング熱ウイルスまたは西ナイルウイルスである請求項1～12に記載の方法。

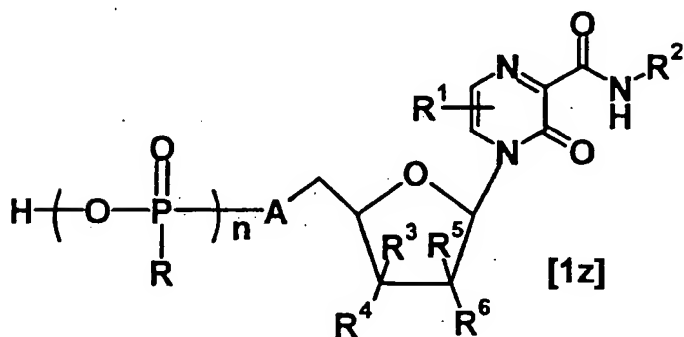
14. ウイルスがインフルエンザウイルスまたはC型肝炎ウイルスである請求項1～12記載の方法。

15. 一般式 [1 z]



- 「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$ は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシア  
 ルキル基を； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、  
 5 置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を； $R$ は、生理的条件下に分解される基で保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を； $A$ は、酸素原子またはメチレン基を； $n$ は、1～3の整数を示す。」で表されるピラジンヌクレオチド類似体またはその塩。

16. 一般式 [1 z]

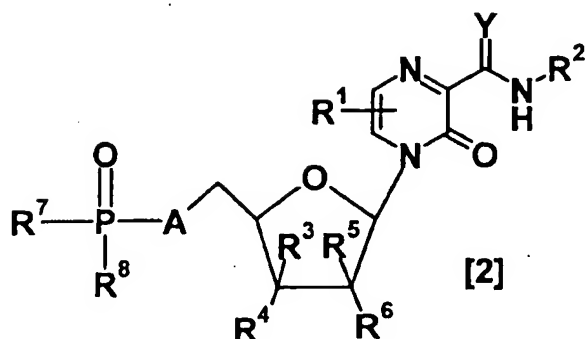


10

- 「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$ は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシア  
 ルキル基を； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、  
 置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を； $R$ は、生理的条件下に分  
 15 解される基で保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を； $A$ は、酸素原子またはメチレン基を； $n$ は、1～3の整数を示す。但し、 $R$ が、ヒドロキシル基であり、 $A$ が酸素原子であり、 $R^1$ が水素原子またはハロゲン原子ある場合を

除く。」で表されるピラジヌクレオチド類似体またはその塩。

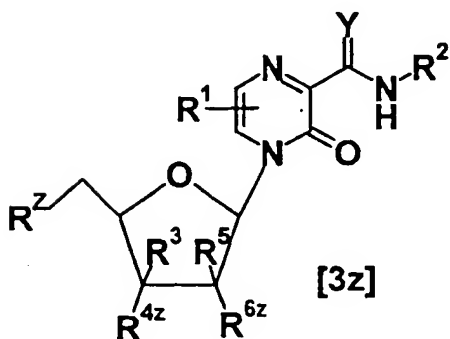
17. 一般式 [2]



「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$ は、水素原子、ア  
5 シル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシア  
ルキル基を； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、  
置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を； $R^7$ および $R^8$ はそれぞ  
れ独立して生理的条件下に分解されるリン酸もしくはホスホン酸の保護または置  
換されていてもよいヒドロキシル基を；Aは、酸素原子またはメチレン基を；Y  
10 は、酸素原子またはイミノ基を示す。」で表されるピラジヌクレオチド類似体  
またはその塩。

18. Yが、酸素原子である請求項17記載のピラジヌクレオチド類似体また  
はその塩。

19. 一般式 [3z]



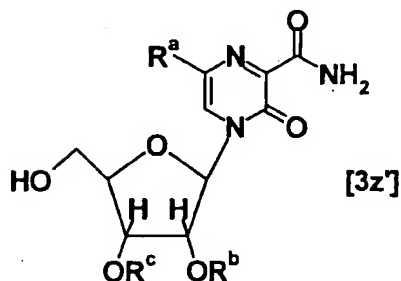
15

「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$ は、水素原子、ア  
シル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシア

ルキル基を； $R^3$ 、 $R^{4Z}$ 、 $R^5$ および $R^{6Z}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基または $R^{4Z}$ および $R^{6Z}$ が一緒になって置換されていてもよいーOーアルキレンーOーで表される基を； $R^Z$ は、生理的条件下に分解される保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を； $Y$ は、酸素原子またはイミノ基を示す。」で表されるピラジヌクレオシド類似体またはその塩。

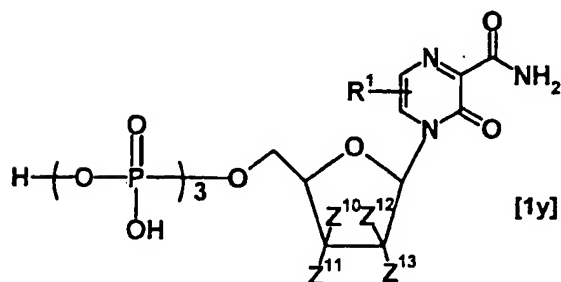
20. 一般式 [3 z] のピラジヌクレオチド類似体またはその塩において、 $Y$ が、イミノ基である請求項 19 に記載のピラジヌクレオシド類似体またはその塩。

10 21. 一般式 [3 z] のピラジヌクレオシド類似体またはその塩が、一般式 [3 z']



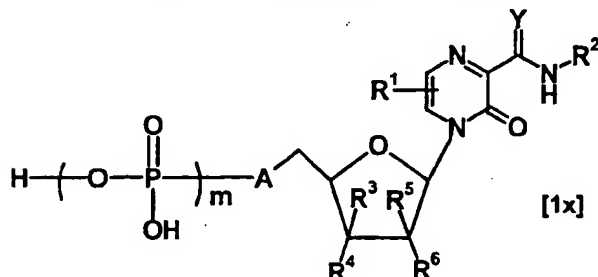
「式中、 $R^a$ は、水素またはハロゲン原子を； $R^b$ および $R^c$ は、同一または異なって水素原子もしくはヒドロキシル保護基または $R^b$ および $R^c$ が一緒になって置換されていてもよいアルキレン基を示す。」で表される請求項 19 に記載のピラジヌクレオシド類似体またはその塩。

22. 生体内で一般式 [1 y]



「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $Z^{10}$ 、 $Z^{11}$ 、 $Z^{12}$

および  $Z^{13}$  は、同一または異なって、水素原子またはヒドロキシル基を示す。」で表されるピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体に変換され、RNAポリメラーゼ阻害作用を発揮する一般式 [1x]



- 5 「式中、 $R^1$  は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$  は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を；Aは、酸素原子またはメチレン基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を；mは、0～2の整数を示す。」
- 10 で表されるピラジンヌクレオチド類似体構造を有するRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

23. 一般式 [1x] で表されるピラジンヌクレオチド類似体構造において、Yが酸素原子である請求項22記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

24. 一般式 [1x] で表されるピラジンヌクレオチド類似体構造において、ピラジン環の置換基が、ハロゲン原子；ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アミノまたはアルキルアミノ基で置換されていてもよいアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基；シクロアルキル基；ヒドロキシル基；アルコキシ基；シクロアルキルオキシ基；アルコキシカルボニル基；メルカプト基；アリール基で置換されてもよいアルキルチオ基；
- 15 アリール基；アリールオキシ基；アリールチオ基；アリールアミノ基；シアノ基；ニトロ基；アシル基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基；アシル基；カルボキシ基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；アルキルカルバモイル基および複素環式基から選ばれる一つ以上の基である請求項22または23記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

25.  $R^1$ 、 $Z^{10}$  および  $Z^{12}$  が水素原子； $Z^{11}$  および  $Z^{13}$  がヒドロキシル

基である一般式〔1 y〕ピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体に生体内変換される一般式〔1 x〕で表されるピラジンヌクレオチド類似体構造において、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^5$ が水素原子； $R^4$ および $R^6$ がヒドロキシル基である請求項22～24に記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

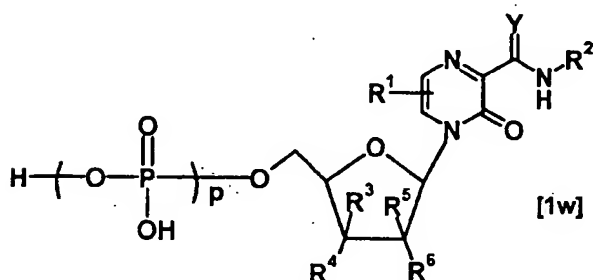
- 5 26. 一般式〔1 y〕のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体がキナーゼで生成されるものである請求項22～25に記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

27. 一般式〔1 y〕のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体がヌクレオチドキナーゼによって生成されるものである請求項22～26に記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

- 10 28. 宿主由来RNAポリメラーゼに対して200倍以上の選択性でウイルス由来RNAポリメラーゼを阻害することを特徴とする請求項22～27に記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

29. RNAポリメラーゼ阻害前駆体のウイルス由来RNAポリメラーゼ阻害作用とRNAポリメラーゼ阻害前駆体の宿主細胞由来のイノシンモノフォスフェー

- 15 トデヒドロゲナーゼ阻害作用の比が、900倍以上であることを特徴とする一般式〔1 w〕、



- 「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$ は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を；pは、0または1を示す。」で表されるピラジンヌクレオシドまたはピラジンモノヌクレオチド類似体構造である請求項22～27に記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。
- 20

30. 一般式 [1 w] で表されるピラジンヌクレオシドまたはピラジンモノヌクレオチド類似体において、Yが酸素原子である請求項29記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

31. 一般式 [1 w] で表されるピラジンヌクレオシドまたはピラジンモノヌクレオチド類似体構造において、ピラジン環の置換基が、ハロゲン原子；ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アリール、アミノまたはアルキルアミノ基で置換されていてもよいアルキル基；ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基；シクロアルキル基；ヒドロキシル基；アルコキシ基；シクロアルキルオキシ基；アルコキシカルボニル基；メルカプト基；アリール基で置換されてもよいアルキルチオ基；アリール基；アリールオキシ基；アリールチオ基；アリールアミノ基；シアノ基；ニトロ基；アシル基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基；アシル基；カルボキシル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；アルキルカルバモイル基および複素環式基から選ばれる一つ以上の基である請求項29または30記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

32.  $R^1$ 、 $R^3$  および  $R^5$  が水素原子； $R^4$  および  $R^6$  がヒドロキシル基である一般式 [1 w] で表されるピラジンヌクレオシドまたはピラジンモノヌクレオチド類似体構造である請求項29～31に記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

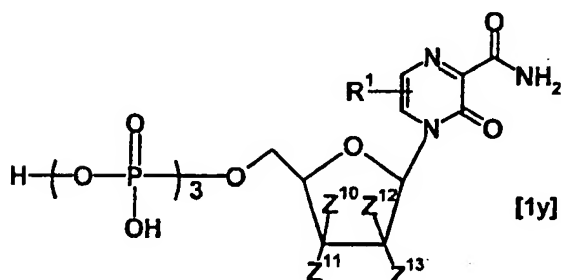
33. ウイルス由来RNAポリメラーゼが、ウイルスが、インフルエンザウイルス、RSウイルス、A型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ロタウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ムンプスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ラッサ熱ウイルス、麻疹ウイルス、フィロウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルスまたは西ナイルウイルス由来のRNAポリメラーゼである請求項29～32に記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

34. ウイルス由来RNAポリメラーゼが、インフルエンザウイルスまたはC型肝炎ウイルス由来ポリメラーゼである請求項33記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。



35. 一般式 [1 w] で表されるピラジンヌクレオシドまたはピラジンモノヌクレオチド類似体構造において、mが0である請求項22～34記載のRNAポリメラーゼ阻害前駆体。

36. RNAポリメラーゼ阻害作用を発揮する一般式 [1 y]



5

「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $Z^{10}$ 、 $Z^{11}$ 、 $Z^{12}$ および $Z^{13}$ は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基を示す。」で表されるピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体構造を有するRNAポリメラーゼ阻害剤。

10 37. RNAポリメラーゼ阻害作用が、宿主由来RNAポリメラーゼに対して200倍以上の選択性でウイルス由来RNAポリメラーゼを阻害する作用であることを特徴とする請求項36に記載のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体構造を有するRNAポリメラーゼ阻害剤。

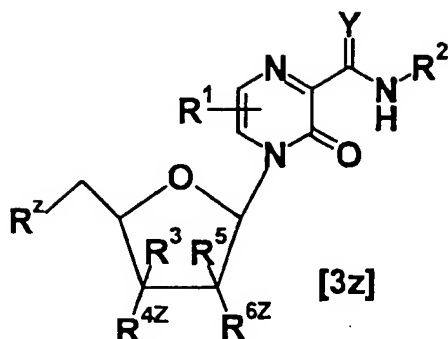
38. ウイルス由来のRNAポリメラーゼが、インフルエンザウイルス、RSウイルス、A型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ロタウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ムンプスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ラッサ熱ウイルス、麻疹ウイルス、フィロウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルスまたは西ナイルウイルス由来のRNAポリメラーゼである請求項37に記載のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体構造を有するRNAポリメラーゼ阻害剤。

15

20

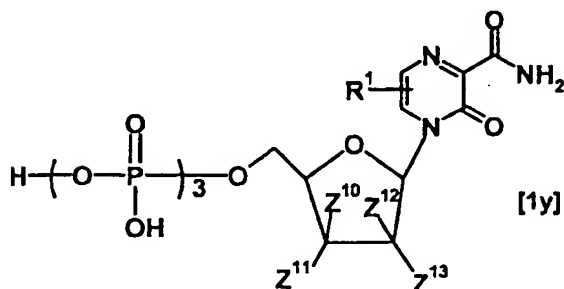
39. ウイルス由来のRNAポリメラーゼが、インフルエンザウイルスRNAポリメラーゼまたはC型肝炎ウイルスRNAポリメラーゼである請求項38記載のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体構造を有するRNAポリメラーゼ阻害剤。

## 40. 一般式 [3 z]



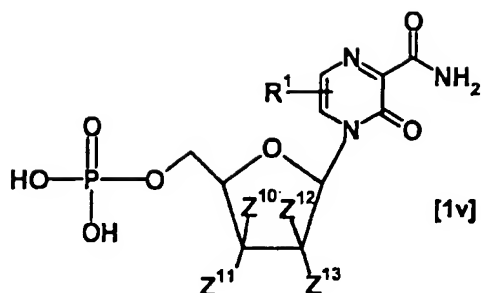
- 「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$ は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； $R^3$ 、 $R^{4Z}$ 、 $R^5$ および $R^{6Z}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基または $R^{4Z}$ および $R^{6Z}$ が一緒になって置換されていてもよいーOーアルキレンーOーで表される基を； $R^Z$ は、生理的条件下に分解される保護または置換されていてもよいヒドロキシル基を； $Y$ は、酸素原子またはイミノ基を示す。」で表されるピラジンスクレオシド類似体またはその塩をウイルス感染患者に投与するステップを含む、ウイルス感染患者の治療方法。

## 41. 一般式 [3 z] をウイルス感染患者の体内において、一般式 [1 y]



- 「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $Z^{10}$ 、 $Z^{11}$ 、 $Z^{12}$ および $Z^{13}$ は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基を示す。」で表されるピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体に転化せしめるステップを更に含む、請求項40に記載の方法。

## 42. 一般式 [3 z] をウイルス感染患者の体内において、一般式 [1 v]



「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $Z^{10}$ 、 $Z^{11}$ 、 $Z^{12}$ および $Z^{13}$ は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基を示す。」で表されるピラジンスクレオチド類似体を経由して、一般式[1y]のピラジント

- 5 リリン酸ヌクレオチド類似体に変化せしめることを特徴とする請求項41に記載の方法。

43. 一般式[1v]のピラジンスクレオチド類似体が、宿主細胞由来のイノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼを実質的に阻害しないことを特徴とする請求項42に記載の方法。

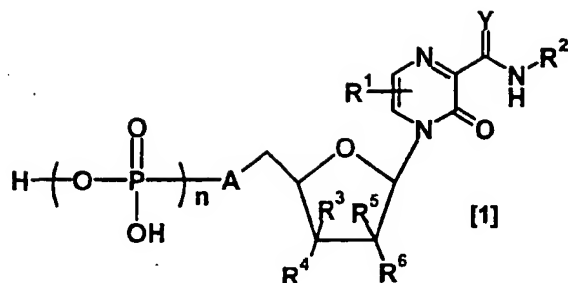
- 10 44. 一般式[1y]のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体が、宿主由来のRNAポリメラーゼに対してウイルス由来のRNAポリメラーゼを選択的に阻害することを特徴とする請求項41～43に記載の方法。

45. ウイルス由来のRNAポリメラーゼが、インフルエンザウイルス、RSウイルス、A型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ロタウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ムンプスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ラッサ熱ウイルス、麻疹ウイルス、フィロウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルスまたは西ナイルウイルス由来のRNAポリメラーゼである請求項44に記載の方法。
- 15

- 20 46.  $R^1$ が水素原子、 $R^2$ が水素原子、 $R^3$ および $R^5$ が水素原子、 $R^{4Z}$ 、 $R^{6Z}$ および $R^Z$ がヒドロキシル基、Yが酸素原子である請求項40に記載のウイルス感染患者の治療方法。

47. 一般式[1]

134



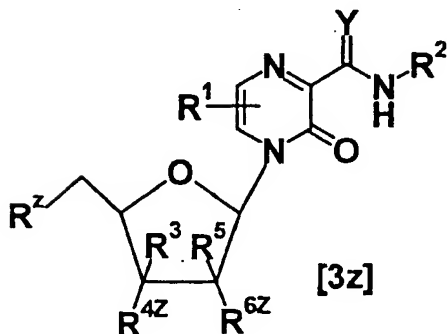
「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$ は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基を；Aは、酸素原子またはメチレン基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を；nは、0～3の整数を示す。」

5 5で表されるピラジヌクレオチド類似体またはその塩の抗ウイルス剤の製造のための使用。

48.  $R^1$ が水素原子、 $R^2$ が水素原子、 $R^3$ および $R^5$ が水素原子、 $R^4$ および $R^6$ がヒドロキシル基、Aが酸素原子、Yが酸素原子、nが0である請求項47記載の抗ウイルス剤の製造のための使用。

10

49. 一般式 [3 z]

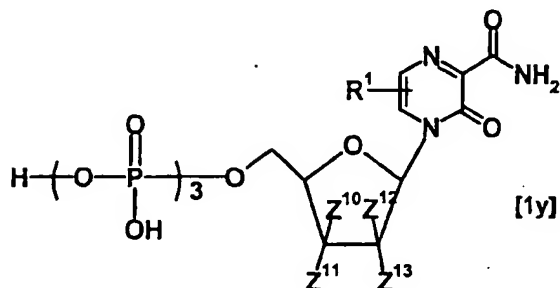


「式中、 $R^1$ は、水素原子またはピラジン環の置換基を； $R^2$ は、水素原子、アシル基または置換されていてもよいカルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキル基を； $R^3$ 、 $R^{4Z}$ 、 $R^5$ および $R^{6Z}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは保護されていてもよいヒドロキシル基または $R^{4Z}$ および $R^{6Z}$ が一緒になって置換されていてもよいーOーアルキレンーOーで表される基を； $R^Z$ は、生理的条件下に分解される保護または置換されていてもよいヒドロキシ

15

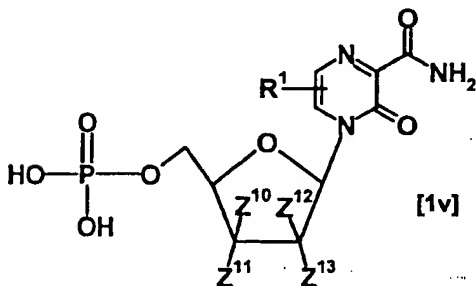
ル基を；Yは、酸素原子またはイミノ基を示す。」で表されるピラジンスクレオシド類似体またはその塩の抗ウイルス剤製造のための使用。

50. 一般式〔3 z〕をウイルス感染患者の体内において、一般式〔1 y〕



5 「式中、R<sup>1</sup>は、水素原子またはピラジン環の置換基を；Z<sup>10</sup>、Z<sup>11</sup>、Z<sup>12</sup>およびZ<sup>13</sup>は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基を示す。」で表されるピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体に転化するものである、請求項47～49に記載の使用。

51. 一般式〔3 z〕をウイルス感染患者の体内において、一般式〔1 v〕



10

「式中、R<sup>1</sup>は、水素原子またはピラジン環の置換基を；Z<sup>10</sup>、Z<sup>11</sup>、Z<sup>12</sup>およびZ<sup>13</sup>は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基を示す。」で表されるピラジンスクレオチド類似体を経由して、一般式〔1 y〕のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体に転化せしめることを特徴とする請求項49に記載の

15 使用。

52. 一般式〔1 v〕のピラジンスクレオチド類似体が、宿主細胞由来のイノシンモノフォスフェートデヒドロゲナーゼを実質的に阻害しないことを特徴とする請求項51に記載の使用。

53. 一般式〔1 y〕のピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体が、宿主由来の

RNAポリメラーゼに対してウイルス由来のRNAポリメラーゼを選択的に阻害することを特徴とする請求項50～52に記載の使用。

54. ウイルス由来のRNAポリメラーゼが、インフルエンザウイルス、RSウイルス、A型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ロタウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ムンプスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ラッサ熱ウイルス、麻疹ウイルス、フィロウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、デング熱ウイルスまたは西ナイルウイルス由来のRNAポリメラーゼである請求項50～53に記載の方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08250

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/706, 45/00, A61P31/12, C07H19/04, C12N9/99

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/706-31/7072, C07H19/04, 19/06-19/11

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), JICST FILE (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01/60834 A1 (Toyama Chemical Co., Ltd.), 23 August, 2001 (23.08.01), & AU 200132287 A	15-27, 35
A	DAVIS, Jean et al., Synthesis and antiviral evaluation of pyrazinones substituted with acyclic chains., Nucleosides & Nucleotides, May, 1998, Vol.17, No.5, pages 875 to 893	15-39
A	BENJAHAD, Abdellah et al., Synthesis of 3-alkyl piperazin-2-one nucleosides with potential antiretroviral activity, Nucleosides & Nucleotides, 1996, Vol.15, Nos. 11 & 12, pages 1849 to 1861	15-39
A	FR 2688003 A1 (Universite de Limoges), 03 September, 1993 (03.09.93), (Family: none)	15-39

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 21 November, 2002 (21.11.02)	Date of mailing of the international search report 10 December, 2002 (10.12.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08250

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KOBAYASHI, Nobuo et al., Eimeria tenella, E. necatrix, E. acervulina, E. maxima, and E. brunetti: Potent Anticoccidial Activity of an Uridine Analog, 1-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)-2(1H)-pyrazinone 4-Oxide, Experimental Parasitology, February, 1986, Vol.61, No.1, pages 42 to 47	15-39



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08250

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1 to 14 and 40 to 54

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

(1) The subject matter of claims 1 to 14 is a method for the inhibition of virus proliferation and/or killing of a virus, and the embodiments thereof include an in vivo method practiced in the human body. Consequently, this (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

subject matter falls under the category of methods for treatment of the human body by therapy.

(2) The subject matter of claims 40 to 46 is a therapeutic method practiced on virus-infected patients and hence falls under the category of methods for treatment of the human body by therapy.

(3) Claims 50 and 51 disclose a use of a pyradine nucleotide (nucleoside) analogue or a salt thereof for antiviral agent production, which comprises converting the compound represented by the general formula [3z] into a pyradine triphosphate nucleotide analogue or the like in the body of a virus-infected patient. This use is no more than a therapeutic method practiced on virus-infected patients because this use produces an antiviral agent in the body of a virus-infected patient by converting a chemical substance into another chemical substance. Consequently, it can be said that not only the subject matter of claims 50 and 51 and that of the claims depending thereon but the subject matter of claims 47 to 49, which involve the subject matter of claims 50 and 51 as an embodiment, are therapeutic methods practiced on virus-infected patients. Therefore, the subject matters of claims 47 to 54 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/706, 45/00, A61P31/12, C07H19/04, C12N9/99

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/706-31/7072, C07H19/04, 19/06-19/11

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN) CAPLUS (STN) MEDLINE (STN) WPI (DIALOG)  
BIOSIS (DIALOG) JICSTファイル (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 01/60834 A1 (富山化学工業株式会社) 2001.08.23 & AU 200132287 A	15-27, 35
A	DAVIS, Jean et al., Synthesis and antiviral evaluation of pyrazinones substituted with acyclic chains., Nucleosides & Nucleotides, May, 1998, Volume 17, Number 5, pages 875-893	15-39

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.11.02

国際調査報告の発送日

10.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内 田 俊 生



4C

8214

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	BENJAHAD, Abdellah et al., Synthesis of 3-alkyl piperazin-2-one nucleosides with potential antiretroviral activity, Nucleosides & Nucleotides, 1996, Volume 15, Numbers 11&12, pages 1849-1861	15-39
A	FR 2688003 A1 (UNIVERSITE DE LIMOGES) 1993.09.03 (No family)	15-39
A	KOBAYASHI, Nobuo et al., <i>Eimeria tenella</i> , <i>E. necatrix</i> , <i>E. acervulina</i> , <i>E. maxima</i> , and <i>E. brunetti</i> : Potent Anticoccidial Activity of an Uridine Analog, 1-( $\beta$ -D-Ribofuranosyl)-2-(1 <i>H</i> )-pyrazinone 4-Oxide, Experimental Parasitology, February, 1986, Volume 61, Number 1, pages 42-47	15-39

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1-14, 40-54 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

(1) 請求の範囲1-14に記載の発明は、ウイルス増殖阻害および/または殺ウイルス方法であって、その態様にヒトにおける in vivoでの方法を包含しているから、治療による人体の処置方法に該当する。

（特別ページに続く）

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第 I 欄の続き

(2) 請求の範囲 40 - 46 に記載の発明は、ウイルス感染患者の治療方法であるから、治療による人体の処置方法に該当する。

(3) 請求の範囲 50, 51 には、一般式 [3z] をウイルス感染患者の体内においてピラジントリリン酸ヌクレオチド類似体等に転化する、ピラジンヌクレオチド (ヌクレオシド) 類似体またはその塩の抗ウイルス剤製造のための使用が記載されているところ、この使用は、ウイルス感染患者の体内において、化学物質を他の化学物質に転化させることにより抗ウイルス剤を製造するものであるから、ウイルス感染患者の治療方法にはかならない。そうすると、請求の範囲 50, 51 及びこれらの従属請求の範囲に記載の発明だけでなく、請求の範囲 50, 51 に記載の発明を具体的な態様として包含する請求の範囲 47 - 49 に記載の発明も、ウイルス感染患者の治療方法であるといえる。したがって、請求の範囲 47 - 54 に記載の発明は、治療による人体の処置方法に該当する。